Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Ipilimumab

Vom 15. August 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 27
4. Verfahrensablauf 27
5. Beschluss 29
6. Anhang 44

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 44

B. Bewertungsverfahren 55

1. Bewertungsgrundlagen 55
2. Bewertungsentscheidung 55

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 55

2.2 Nutzenbewertung 55

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 55

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 55

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 55

2.2.4 Therapiekosten 55

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 56

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 57
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 61
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 62
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 62
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 63

5.1 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 63

5.2 Stellungnahme: Roche Pharma AG 129

5.3 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....136
5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....180
5.5 Stellungnahme: DGHO, DGU 192
D. Anlagen 195
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....195
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 215
3. Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA – nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung.....281

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Ipilimumab wurde am 1 August 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. Januar 2019 hat Ipilimumab die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. Februar 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ipilimumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

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

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ipilimumab (OPDIVO®) gemäß Fachinformation

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

2.1.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

  oder
- Monotherapie mit Pazopanib

  oder
- Monotherapie mit Sunitinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sunitinib

  oder
- Temsirolimus

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

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

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen die Wirkstoffe Aldesleukin, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a, Pazopanib, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib zur Verfügung.

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

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:

Anlage VI der AM-RL – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: Juni 2019):

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

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

- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegen systematische Übersichtsarbeiten und Empfehlungen aus Leitlinien vor. Basierend auf diesen kommen Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib oder Temsirolimus als Therapieoptionen in Betracht.

In der vorliegenden Evidenz wurden Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib und Temsirolimus größtenteils gegenüber der Monotherapie mit Interferon-alpha untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Monotherapie mit Interferon-alpha Nachteile in der Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen aufweist. Entsprechend hat die Monotherapie mit Interferon-alpha nach der Etablierung der oben genannten Therapien für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms keine Bedeutung mehr.

In den Leitlinien wird anhand von Risikoscores (Motzer/ MSKCC[2]-Score oder IMDC[3]-Score) zwischen Patienten mit niedrigem/mittlerem und hohem Risiko unterschieden. Der IMDC-Score stimmt in vier der sechs enthaltenden Risikofaktoren mit dem Motzer/ MSKCC-Score überein und wurde unter Berücksichtigung der Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)-basierten Therapien entwickelt[4]. Da die benannten Therapieoptionen TKI umfassen, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Nivolumab in zwei Patientengruppen in Bezug auf das Risiko entsprechend dem IMDC-Score (IMDC-Score 1-2 und IMDC-Score ≥ 3) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.

In den pivotalen Studien zu den Therapien Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib und Sunitinib wurden hauptsächlich Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko in die Studien eingeschlossen. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz für keine der drei genannten Therapien ableiten. Daher stellen die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha, eine Monotherapie mit Pazopanib oder eine Monotherapie mit Sunitinib gleichermaßen eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mittlerem Risiko (intermediäres Risikoprofil) nach IMDC-Kriterien (IMDC-Score 1-2) dar.

Für Patienten mit hohem Risiko (ungünstiges Risikoprofil, IMDC-Score ≥ 3) werden auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz sowohl Temsirolimus als auch Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Systematische Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temsirolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor. Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie und die spanische SEOM/SOGUG-Leitlinie empfehlen für diese Patientengruppe in erster Linie den Einsatz von Temsirolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an.

Die Empfehlung basiert auf einer Phase III-Studie, in welcher Patienten mit hohem Risiko untersucht wurden und für die Temsirolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte. Die Risikostratifizierung

[2] Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
[3] International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium
[4] Heng, D.Y., 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): p. 141-8.

basierte hier jedoch auf den fünf MSKCC-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der anhand dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, die nach den IMDC-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist jedoch unklar. Die Leitlinie der „European Association of Urology“ (EAU) und der „Cancer Care Ontario“ (CCO) benennen Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption neben Temsirolimus für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko. Unterstützend dazu liegt für Sunitinib zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt werden und in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. Eine Präferenz für Temsirolimus oder Sunitinib lässt sich insgesamt nicht ableiten, sodass beide Behandlungsoptionen als gleichermaßen zweckmäßig zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) erachtet werden.

Im August 2017 wurde der Wirkstoff Tivozanib unter anderem für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Tivozanib sowohl für Patienten mit günstiger und intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2) als auch für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da keine bzw. keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss des G-BA vom 19. April 2018). Daher kommt Tivozanib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für das im Mai 2018 neu zugelassene Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Cabozantinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit mittlerem (IMDC-Score 1-2) oder hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2018 keinen Zusatznutzen festgestellt, da anhand der vorliegenden Studienergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib gezeigt werden konnten. Daher kommt Cabozantinib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den Leitlinien Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien bezüglich des Wirkstoffes Sunitinib in Abhängigkeit vom IMDC-Score (IMDC-Score 1-2 und IMDC-Score ≥ 3) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten.

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

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ipilimumab wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

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

und

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

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ipilimumab legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CheckMate 214 (CA209-214) vor.

In die Studie wurden Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom in Stadium IV (Klassifikation gemäß AJCC[5]) eingeschlossen. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von ihrem Risikoprofil gemäß IMDC-Score. Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom oder mit Karnofsky-Index < 70 % waren nicht von der Studienpopulation umfasst.

Es wurden 1096 Studienteilnehmer in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Ipilimumab + Nivolumab, 550 Patienten) oder dem Kontroll-Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib (546 Patienten) zugeordnet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Region und dem IMDC-Score zu Studienbeginn (günstig vs. intermediär vs. ungünstig, definiert als Vorliegen von 0 vs. 1 bis 2 vs. 3 bis 6 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score).

In Bezug auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil wurden hinsichtlich des intermediären Risikoprofils 334 Patienten dem Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 333 Patienten dem Sunitinib-Arm zugeordnet. Die Anzahl der Studienteilnehmer mit ungünstigem Risikoprofil umfasste 91 Patienten im Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 89 Patienten im Sunitinib-Arm. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug im Ipilimumab + Nivolumab-Arm 61 Jahre und im Sunitinib-Arm 60 Jahre.

Laut des pharmazeutischen Unternehmers wurde parallel zum Verfahren der Indikationserweiterung für Ipilimumab + Nivolumab für die Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eine Änderung der zugelassenen Dosierung von Nivolumab bei der europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) beantragt. Nach Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (nicht abhängig

[5] American Joint Committee on Cancer

bzw. abhängig vom Körpergewicht) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit in der vorliegenden Indikation vergleichbar, weshalb die gewichtsunabhängige Dosierung von Nivolumab in der Erhaltungs- bzw. Monotherapie-Phase von der EMA auch für diese neue Indikation übernommen und abschließend genehmigt wurde.

Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Progression der Erkrankung oder dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizitäten. Darüber hinaus war in beiden Behandlungsgruppen auch eine Fortführung der Studienmedikation nach Progression der Erkrankung erlaubt, sofern vom Prüfarzt ein klinischer Nutzen und die Toleranz der Substanz bestätigt wurden. Ein Behandlungswechsel war im Studienverlauf nicht möglich (Cross-over).

Die Studie CheckMate 214 wurde angesichts des Überlegenheitsnachweises von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib auf Basis der Ergebnisse der ersten geplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben vom 7. August 2017 vorzeitig beendet und befindet sich gegenwärtig in der Nachbeobachtungsphase.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse wurde mit dem Amendment 14 (13. November 2017) in der Nachbeobachtungsphase der Wechsel von Patienten des Sunitinib-Arms, die kein Sunitinib mehr erhalten, zu Ipilimumab + Nivolumab ermöglicht. Laut den vom pharmazeutischen Unternehmer im Anschluss an die mündliche Anhörung vorgelegten Informationen nahmen 13 Patienten mit intermediärem Risikoprofil und kein Patient mit ungünstigem Risikoprofil die Möglichkeit eines Behandlungswechsels wahr.

Von den Patienten mit intermediärem Risikoprofil erhielten 48 % im Ipilimumab + Nivolumab-Arm eine systemische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm erhielten 64 % der Patienten eine systemische Folgebehandlung, wobei Nivolumab (36 %), Axitinib (23 %) und Everolimus (11 %) die am häufigsten eingesetzt Wirkstoffe darstellten. Von den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bekamen 44 % im Ipilimumab + Nivolumab-Arm eine systemische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm waren es 49 % der Patienten, wobei Nivolumab (26 %), Axitinib (19 %) und Everolimus (11 %) am häufigsten eingesetzt wurden.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der zweiten geplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben vom 6. August 2018 und umfasst somit ca. 3 Jahre Studienlaufzeit vor der Erlaubnis des Behandlungswechsels und ca. 10 Monate Studienlaufzeit danach.

In der Studie werden u.a. das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Rezidiven, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben. Co-primäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die objektive Ansprechrate. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben steht noch aus und ist nach 639 Todesfällen geplant.

Daten zum Beitrag der Einzelkomponenten der Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab wurden in der Studie CheckMate 214 nicht erhoben, weshalb von einigen Mitgliedern des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in Bezug auf die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zulassungserweiterung eine divergente Position formuliert wurde[6]. Vor diesem Hintergrund ist der pharmazeutische Unternehmer laut EMA verpflichtet, eine Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study, PAES) durchzuführen. Diese soll den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie in der vorliegenden Indikation weiter aufklären[6].

[6] EMA. CHMP assessment report: OPDIVO/ YERVOY, 15. November 2018.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ration (HR): 0,70 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,55; 0,88]; p-Wert: 0,003). Es traten 124 Ereignisse (37,1 %) im Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 159 Ereignisse (47,7 %) im Sunitinib-Arm auf. Im Interventionsarm wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht.

Die finale Analyse zum Gesamtüberleben steht noch aus und ist nach insgesamt 639 Todesfällen geplant.

Auf Basis der Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch die Merkmale „Alter“ und „PD-L1-Status“.

In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Alter“ zeigt sich hierbei zwischen den Behandlungsarmen nur für Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Für Patienten ≥ 65 Jahre liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontroll-Arm vor.

Bei separater Betrachtung des Einflusses des Merkmals „PD-L1-Status“ (</≥ 1 %, </≥ 5 %, </≥ 10 %) auf das Gesamtüberleben zeigen sich jeweils nur bei den Subgruppen mit höherem PD-L1-Level (≥ 1 %, ≥ 5 %, ≥ 10 %) statistisch signifikante Vorteile für Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib.

Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der Subgruppenanalysen zum Merkmal „Alter“ und „PD-L1-Status“ wird im vorliegenden Fall trotz der beobachteten Effekte nicht vorgenommen.

Hierbei findet Berücksichtigung, dass hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „PD-L1-Status“ Unsicherheiten bezüglich eines möglichen Grenzwertes verbleiben, darüber hinaus wegen der zeitlichen Dynamik sowie der heterogenen Verteilung der PD-L1-Expression während des Krankheitsverlaufes.

Ferner zeigt sich sowohl hinsichtlich des Merkmals „Alter“ als auch „PD-L1-Status“ keine Konsistenz der beim Gesamtüberleben beobachteten Effekte über weitere Endpunkte hinweg.

Insgesamt wird daher der Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Population bewertet.

Es wird durch die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab gegenüber Sunitinib eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1), oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Ergebnisse aus der zweiten geplanten Interimsanalyse vom 6. August 2018 basieren auf den Angaben gemäß des Prüfarztes.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab (HR: 0,816 95 %-KI [0,685; 0,972]; p-Wert: 0,0217). Hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Ereignis zeigt sich eine absolute Differenz von 0,23 Monaten (8,18 Monate vs. 8,41 Monate). Der Anteil der Patienten mit Ereignis war im Sunitinib-Arm (81,7 %) höher als im Interventionsarm (71,6 %).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. In der Studie CheckMate 214 war nicht die Auswertung des FKSI-15, sondern des FKSI-19 präspezifiziert. Der FKSI-19 stellt eine um vier Fragen erweiterte Version des FKSI-15 dar, wobei die Kriterien zur Auswahl der zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items nicht untersucht wurde.

In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die primären Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zum FKS-DRS in Form der Mittelwertdifferenz (MD) aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) herangezogen.

Auf der Grundlage der Mittelwertdifferenz zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik für Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib (MD: 1,03 95 %-KI [0,58; 1,47]; p-Wert: < 0,001). Die Verbesserung der Symptomatik unter der Therapie von Ipilimumab + Nivolumab ist als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘g) vollständig oberhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden darüber hinaus Sensitivitätsanalysen in Form von Responderanalysen mit einer Minimal Important Difference (MID) von ≥ 2 bzw. ≥ 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist und die Auswertung des FKSI-15 bzw. FKS-DRS nicht präspezifiziert war.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt.

In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[7]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen herangezogen.

Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab. Die beobachteten Unterschiede sind jedoch nicht als klinisch Relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab ein Vorteil gegenüber Sunitinib aufgrund einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik der Patienten.

<u>Lebensqualität</u>

FACT-G

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen.

Für den FACT-G Gesamtscore liegt auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib vor, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht (MD: 3,64 95 %-KI [2,05; 5,24]; p-Wert: < 0,001). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) vollständig oberhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15

[7] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen.

Zusammenfassend zeigt sich somit für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ein Vorteil aufgrund der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Ipilimumab + Nivolumab (HR: 1,38 95 %-KI [1,11; 1,71]; p-Wert: 0,004). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SUE liegt im Interventionsarm bei 9,13 Monaten und in dem Kontrollarm bei 20,83 Monaten. Ein SUE tritt unter der Therapie mit Ipilimumab + Nivolumab folglich im Median 11,70 Monate früher als unter Sunitinib auf.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Analysen zur Zeit bis zum 1. Auftreten vorgelegt und angegeben, dass in der Auswertung für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wird. Eine derartige Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen.

Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer klarstellend erläutert, dass in den im Dossier für die Nutzenbewertung vorliegenden Ereigniszeitanalysen jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt wurde. Eine derartige Operationalisierung wird als sachgerecht erachtet, weshalb die Ereigniszeitanalysen herangezogen werden.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib (HR: 0,66 95 %-KI [0,55; 0,79]; p-Wert: < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) ist unter Ipilimumab + Nivolumab (4,21 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (2,14 Monate) um 2,14 Monate verlängert.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Ipilimumab + Nivolumab vor (HR: 1,51 95 %-KI [1,09; 2,09]; p-Wert: 0,012).

Da zu dem Zeitpunkt des bewertungsrelevanten Datenschnittes erst 95 Ereignisse (28,5 %) im Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 61 Ereignisse (18,5 %) im Sunitinib-Arm eingetreten waren, wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Spezifische UE

Für den Endpunkt spezifische UE wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung lediglich Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Ereignissen auf der Ebene von Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) für häufige UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE vorgelegt. Auf dieser Grundlage wurden von IQWiG in der Dossierbewertung eigene Berechnungen zu den jeweiligen relativen Risiken vorgenommen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen zu den häufigen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE nachgereicht worden. Diese werden in der vorliegenden Bewertungssituation aufgrund der Unterschiede in den medianen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als eine geeignetere Form der Auswertung angesehen und herangezogen.

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich für Ipilimumab + Nivolumab Vorteile und Nachteile gegenüber Sunitinib.

In Detail liegen u.a. statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab bei den UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hand-Fuß-Syndrom, Epistaxis, Appetit vermindert, Geschmacksstörung, Hypertonie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vor.

Demgegenüber liegen u.a. statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib für die UE Pruritus, Ausschlag, Myalgie und endokrine Erkrankungen vor.

Immunvermittelte UE

Die in der Studie CheckMate 214 vorgenommene Operationalisierung des Endpunktes, wonach immunvermittelte UE auf der Grundlage von selektierten UE und der Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression erfasst wurden, stellt nicht sicher, dass alle immunvermittelten UE durch den Endpunkt abgebildet werden. In der Folge werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu dem Endpunkt Immunvermittelte UE als nicht verwertbar angesehen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen Vorteile und Nachteile für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib. Einem Vorteil bei dem Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) stehen Nachteile aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber. In Hinblick auf spezifische unerwünschte Ereignisse können für Ipilimumab + Nivolumab sowohl Vor- als auch Nachteile gegenüber Sunitinib aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe festgestellt werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Der Bewertung basiert auf der Studie CheckMate 214, in der die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde.

Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber Sunitinib zu einem statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben. Unsicherheiten bezüglich des beobachteten Effektes auf das Gesamtüberleben bestehen aufgrund von Effektmodifikationen durch die Merkmale „PD-L1-Status“ und „Alter“.

Weitere Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib können hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte aufgrund einer Verringerung der krankheitsbedingten Symptomatik und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib. Dem Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) stehen Nachteile in Hinblick auf das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die Vorteile im Gesamtüberleben, der krankheitsbedingten Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den schweren unerwünschten Ereignissen gegenüber den Nachteilen bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen überwiegen. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) einen beträchtlicher Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CheckMate 214 wurde Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (HR: 0,58 95%-KI [0,41; 0,83]; p-Wert: 0,003). Die mediane Überlebenszeit wurde durch die Behandlung mit Ipilimumab + Nivolumab (21,45 Monate) gegenüber Sunitinib (9,72 Monate) um 11,73 Monte in relevantem Umfang verlängert.

Die Kombinationstherapie bestehend aus Ipilimumab und Nivolumab führt gegenüber Sunitinib somit zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Ergebnisse aus der zweiten geplanten Interimsanalyse vom 6. August 2018 basieren auf den Angaben gemäß des Prüfarztes.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab (HR: 0,599 95 %-KI [0,433; 0,829]; p-Wert: 0,0018). Gegenüber Sunitinib wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis um 1,99 Monate verlängert (6,26 Monate vs. 4,27 Monate). Auch der Anteil der Patienten mit Ereignis war im Sunitinib-Arm mit 94,4 % höher als im Interventionsarm mit 80,2 %.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. In der Studie CheckMate 214 war nicht die Auswertung des FKSI-15, sondern des FKSI-19 präspezifiziert. Der FKSI-19 stellt eine um vier Fragen erweiterte Version des FKSI-15 dar, wobei die Kriterien zur Auswahl der zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items nicht untersucht wurde.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die primären Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zum FKS-DRS in Form der Mittelwertdifferenz aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) herangezogen.

Für die Mittelwertdifferenz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden darüber hinaus Sensitivitätsanalysen in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 2 bzw. ≥ 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist und die Auswertung des FKSI-15 bzw. FKS-DRS nicht präspezifiziert war.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt.

In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[7]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen herangezogen. Hierbei zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab weder Vorteile noch Nachteile im Vergleich zu Sunitinib.

<u>Lebensqualität</u>

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher

nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen.

Für den FACT-G Gesamtscore zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen.

Zusammenfassend zeigen sich für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib weder Vor- noch Nachteile in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Analysen zur Zeit bis zum 1. Auftreten vorgelegt und angegeben, dass in der Auswertung für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wird. Eine derartige Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen.

Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer klarstellend erläutert, dass in den im Dossier für die Nutzenbewertung vorliegenden Ereigniszeitanalysen jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt wurde. Eine derartige Operationalisierung wird als sachgerecht erachtet, weshalb für die Ereigniszeitanalysen herangezogen werden.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib (HR: 0,57 95 %-KI [0,41; 0,81]; p-Wert: 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) ist unter Ipilimumab + Nivolumab (2,76 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (1,35 Monate) um 1,41 Monate verlängert.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre/ ≥ 75 Jahre). In der Subgruppenanalyse zeigt sich hierbei zwischen den Behandlungsarmen nur für Patienten ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre sowie ≥ 75 Jahre jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Für Patienten < 65 Jahre liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm vor.

Es zeigt sich keine Konsistenz der Effekte über weitere Endpunkte hinweg.

Insgesamt wird daher der Zusatznutzen für den Endpunkt schwere UE auf der Grundlage einer gemeinsamen Population bewertet.

Spezifische UE

Für den Endpunkt spezifische UE wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung lediglich Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Ereignissen auf der Ebene von Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) für häufige UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE vorgelegt. Auf dieser Grundlage wurden von IQWiG in der Dossierbewertung eigene Berechnungen zu den jeweiligen relativen Risiken vorgenommen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen zu den häufigen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE nachgereicht worden. Diese werden in der vorliegenden Bewertungssituation aufgrund der Unterschiede in den medianen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als eine geeignetere Form der Auswertung angesehen und herangezogen.

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich für Ipilimumab + Nivolumab Vorteile und Nachteile gegenüber Sunitinib.

In Detail liegen statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab bei den UE Stomatitis, Schleimhautentzündung Epistaxis, Hand-Fuß-Syndrom, Geschmacksstörung, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Thrombozytopenie und Hypertonie vor.

Demgegenüber liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib für die UE Fieber und Pruritus vor.

Immunvermittelte UE

Die in der Studie CheckMate 214 vorgenommene Operationalisierung des Endpunktes, wonach immunvermittelte UE auf der Grundalge von selektierten UE und der Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression erfasst wurden, stellt nicht sicher, dass alle immunvermittelten UE durch den Endpunkt abgebildet werden. In der Folge werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu dem Endpunkt Immunvermittelte UE als nicht verwertbar angesehen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen einen Vorteil für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib aufgrund von positiven Effekten bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4). Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Ipilimumab + Nivolumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Der Bewertung basiert auf der Studie CheckMate 214, in der die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde.

Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber Sunitinib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die mediane Verlängerung um 11,73 Monaten wird als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt.

Hinsichtlich der weiteren Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität lässt sich für die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für die Kombinationstherapie ein Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund von positiven Effekten bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4). Für spezifische unerwünschte Ereignisse können sowohl Vorteile als auch Nachteile für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib festgestellt werden.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und dem Vorteil bei den Nebenwirkungen im Vergleich zu Sunitinib keine Nachteile bei der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CheckMate 214 wurde Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab in einem neuen Anwendungsgebiet:

„YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert“

In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

und

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

zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

  oder
- Monotherapie mit Pazopanib

  oder
- Monotherapie mit Sunitinib

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CheckMate 214 (CA209-214) vor, in der Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde.

Die Studie CheckMate 214 wurde angesichts des Überlegenheitsnachweises von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib vorzeitig beendet und befindet sich gegenwärtig in der Nachbeobachtungsphase.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber Sunitinib zu einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben. Unsicherheiten bestehen bezüglich des beobachteten Effektes aufgrund von Effektmodifikationen durch die Merkmale „PD-L1-Status“ und „Alter“.

Weitere Vorteile der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib zeigen sich in einer Verringerung der krankheitsbedingten Symptomatik und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bei den Nebenwirkungen liegen sowohl positive als auch negative Effekte der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib vor. Dem Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) stehen Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Sunitinib

  oder
- Temsirolimus

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CheckMate 214 (CA209-214) vor, in der Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde.

Die Studie CheckMate 214 wurde angesichts des Überlegenheitsnachweises von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib vorzeitig beendet und befindet sich gegenwärtig in der Nachbeobachtungsphase.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber Sunitinib zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Weder in der Endpunktkategorie Morbidität noch Lebensqualität zeigt sich für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib ein Vorteil oder ein Nachteil.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für die Kombinationstherapie ein Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund von positiven Effekten bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) feststellen. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib.

Insgesamt stehen der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und dem Vorteil bei den Nebenwirkungen im Vergleich zu Sunitinib keine Nachteile bei der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere aufgrund des Vorgehens zur Ableitung der Risikoverteilung. Demnach werden in den herangezogenen Publikationen für die Bestimmung der Anteilswerte der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil unterschiedliche Anteile, insbesondere für die Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil, berichtet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu YERVOY® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juni 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss durch auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Ipilimumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die mit Ipilimumab behandelt werden, müssen über die Risiken einer Therapie mit Ipilimumab informiert werden.

In der Studie CheckMate 214 (CA209-214) wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab in Kombination mi Nivolumab				
Initiale Behandlung				
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Nivolumab				
Folgebehandlung				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	20	1	20
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	10	1	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)				
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a				
Bevacizumab	1 x alle 2 Wochen	26	1	26
Interferon alfa-2a	3 x wöchentlich	156	1	156
Monotherapien				
Pazopanib	1 x täglich	365	1	365
Sunitinib	28 x pro 42-Tage Zyklus	8	28	224
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)				
Temsirolimus	1 x wöchentlich	52	1	52
Sunitinib	28 x pro 42-Tage Zyklus	8	28	224

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg)[8].

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnittsver-brauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ipilimumab in Kombination mi Nivolumab					
Initiale Behandlung					
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 100 mg 1 x 40 m	4	8 x 100 mg 4 x 40 mg
Folgebehandlung					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	20	40 x 100 mg 20 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	10	40 x 100 mg 20 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)					
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a					
Bevacizumab	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg	26	52 x 400 mg
Interferon alfa-2a	9 Mio. I.E.	9 Mio. I.E.	1 x 9 Mio. I.E.	156	156 x 9 Mio. I.E.
Monotherapien					
Pazopanib	800 mg	800 mg	2 x 400 mg	365	730 x 400 mg
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	224	224 x 50 mg
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)					
Temsirolimus	25 mg	25 mg	1 x 30 mg	52	52 x 30 mg
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	224	224 x 50 mg

[8] Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ipilimumab	1 DFL, 50 mg	3.811,46 €	1,77 €	214,40 €	3.595,29 €
Nivolumab	1 DFL, 40 mg	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Nivolumab	1 DFL, 100 mg	1.291,17 €	1,77 €	70,88 €	1.218,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a					
Bevacizumab	1 IFK, 400 mg	1.689,80 €	1,77 €	93,23 €	1.594,80 €
Interferon alfa-2a	30 FER, 9 Mio. I.E.	3.153,33 €	1,77 €	176,81 €	2.974,75 €
Monotherapien					
Pazopanib	60 FTA, 400 mg	4.740,67 €	1,77 €	267,47 €	4.471,43 €
Sunitinib	30 HKP, 50 mg	7.214,01 €	1,77 €	408,72 €	6.803,52 €
Temsirolimus	1 IFK, 30 mg	1.182,80 €	1,77 €	64,88 €	1.116,15 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche, FER = Fertigspritzen, IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 4. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ipilimumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Februar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ipilimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2019 statt.

Mit Schreiben vom 24. Juni 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 19. Juli 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2018	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juni 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Juli 2019 17. Juli 2019 31. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2019 (BAnz AT 18.10.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab gemäß dem Beschluss vom 20. Dezember 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ipilimumab

Beschluss vom: 15. August 2019
In Kraft getreten am: 15. August 2019
BAnz AT 30.10.2019 B1

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

  oder
- Monotherapie mit Pazopanib

  oder
- Monotherapie mit Sunitinib

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sunitinib

  oder
- Temsirolimus

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten[9]:

Studie CheckMate 214: Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib (2. Datenschnitt vom 06.08.2018)

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

Mortalität

Endpunkt	**Ipilimumab + Nivolumab**		**Sunitinib**		Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Gesamtüberleben					
	334	n. e. [n. e.; n. e.] *124 (37,1)*	333	34,83 [28,62; n. b.] *159 (47,7)*	0,70 [0,55; 0,88] 0,003 AD: n. b.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)[c]					
	334	8,18[d] [6,93; 9,76] *239 (71,6)*	333	8,41[d] [8,02; 9,66] *272 (81,7)*	0,816 [0,685; 0,972] 0,0217 AD: 0,23 Monate

Endpunkt	**Ipilimumab + Nivolumab**			**Sunitinib**			Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N[e]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Mittlere Ände-rung im Studien-verlauf MW[f] (SE)	N[e]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Mittlere Ände-rung im Studien-verlauf MW[f] (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert[f]
Symptomatik							
FKSI-DRS[g]	312	31,52 (3,93)	2,53 (1,06)	304	31,20 (4,41)	1,50 (1,06)	1,03 [0,58; 1,47] < 0,001

(Fortsetzung)

[9] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-12) und dem Addendum (A19-54) sofern nicht anders indiziert.

							Hedges' g: *0,36* *[0,203; 0,52]*
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS[g]	304	72,70 (24,57)	5,82 (6,59)	301	73,29 (25,49)	1,77 (6,58)	4,06 [1,53; 6,58] 0,002 *Hedges' g:* *0,36* *[0,10; 0,42]*

Endpunkt	**Ipilimumab + Nivolumab**		**Sunitinib**		Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[h] Absolute Differenz (AD)[b]
Gesundheitszustand (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung)[i]					
EQ-5D-VAS MID ≥ 7 mm	334	28,58 [26,32; n. e.] *120 (35,9)*	333	25,59 [20,96; 27,83] *132 (39,6)*	0,78 [0,61; 1,01] 0,057
EQ-5D-VAS MID ≥ 10 mm	334	29,96 [26,51; n. e.] *116 (34,7)*	333	26,25 [23,95; 28,03] *126 (37,8)*	0,80 [0,62; 1,03] 0,086

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	**Ipilimumab + Nivolumab**			**Sunitinib**			Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N[e]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Mittlere Ände-rung im Studien-verlauf MW[f] (SE)	N[e]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Mittlere Ände-rung im Studien-verlauf MW[f] (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert[f]
FACT-G-Gesamtscore[g]							
	309	84,50 (13,73)	5,43 (3,00)	303	82,98 (15,07)	1,78 (3,00)	3,64 [2,05; 5,24]; < 0,001

(Fortsetzung)

							Hedges' g: *0,36* *[0,201; 0,52]*
FACT-G-Subskalen[g] (ergänzend dargestellt)							
Physisches Wohlbefinden	312	24,33 (3,97)	1,80 (1,14)	306	24,29 (4,27)	-0,24 (1,14)	2,03 [1,53; 2,54]
Emotionales Wohlbefinden	311	17,67 (4,29)	1,84 (0,91)	306	16,93 (4,76)	1,49 (0,90)	0,35 [-0,07; 0,78]
Funktionales Wohlbefinden	312	19,70 (5,90)	1,95 (1,27)	306	19,50 (6,04)	0,96 (1,27)	0,99 [0,34; 1,65]
Soziales Wohlbefinden	312	22,77 (5,58)	0,56 (1,07)	307	22,32 (5,32)	0,12 (1,07)	0,43 [-0,12; 0,99]

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Ipilimumab + Nivolumab**		**Sunitinib**		Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)[j]					
	333	0,26 [0,23; 0,33] *329 (98,8)*	329	0,26 [0,20; 0,30] *325 (98,8)*	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)[j]					
	333	9,13 [5,88; 12,29] *192 (57,7)*	329	20,83 [14,95; 31,01] *145 (44,1)*	1,38 [1,11; 1,71] 0,004 AD: 11,7 Monate
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)[j]					
	333	4,21 [3,06; 5,32] *244 (73,3)*	329	2,14 [1,91; 2,86] *260 (79,0)*	0,66 [0,55; 0,79] < 0,001 AD: 2,07 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[k]					
	333	n. e. [37,82; n. b.] *95 (28,5)*	329	n. e. [n. e.; n. e.] *61 (18,5)*	1,51 [1,09; 2,09] 0,012 AD: n. b.

(Fortsetzung)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
Keine verwertbaren Daten					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts (SOC, UE)	333	k. A. *238 (71,5)*	329	k. A. *287 (87,2)*	0,46 [0,39; 0,55] k. A.
Pruritus (PT, UE)	333	k. A. *126 (37,8)*	329	k. A. *38 (11,6)*	3,85 [2,68; 5,54] k. A.
Ausschlag (PT, UE)[l]	333	k. A. *88 (26,4)*	329	k. A. *57 (17,3)*	1,57 [1,12; 2,20] k. A.
Hand-Fuß-Syndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	333	k. A. *1 (0,3)*	329	k. A. *25 (7,6)*	0,04 [0,01; 0,28] k. A.
Myalgie (PT, UE)	333	k. A. *51 (15,3)*	329	k. A. *23 (7,0)*	2,27 [1,39; 3,72] k. A.
Epistaxis (PT, UE)	333	k. A. *5 (1,5)*	329	k. A. *46 (14,0)*	0,09 [0,03; 0,22] k. A.
Appetit vermindert (PT, UE)	333	k. A. *66 (19,8)*	329	k. A. *95 (28,9)*	0,62 [0,45; 0,85] k. A.
Geschmacks-störung (PT, UE)	333	k. A. *22 (6,6)*	329	k. A. *109 (33,1)*	0,16 [0,10; 0,25] k. A.
Endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	333	k. A. *22 (6,6)*	329	k. A. *1 (0,3)*	2,6 [3,05; > 99,99] k. A.
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	333	k. A. *9 (2,7)*	329	k. A. *58 (17,6)*	0,13 [0,07; 0,27] k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	333	k. A. *14 (4,2)*	329	k. A. *44 (13,4)*	0,30 [0,17; 0,55] k. A.

(Fortsetzung)

a Hazard Ratio und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS
b Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers gemäß Prüfarzt. Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC vorgenommen.
d Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
f MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM
g Positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.
h HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS sowie adjustiert nach Wert zu Baseline
i Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn die Werte um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, deren Werte sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In die Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der Follow-up-Zeitpunkte ein.
j 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
k 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
l Bei dem PT Ausschlag makulo-papulös (UE) liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab vor.

Verwendete Abkürzungen:
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IVRS: Informationen aus dem Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

Mortalität

Endpunkt	**Ipilimumab + Nivolumab**		**Sunitinib**		Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Gesamtüberleben					
	91	21,45 [15,08; 27,33] *58 (63,7)*	89	9,72 [6,24; 14,32] *68 (76,4)*	0,58 [0,41; 0,83]; 0,003 AD: 11,73 Monate

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)[c]					
	91	6,26[d] [3,12; 10,74] *73 (80,2)*	89	4,27[d] [2,89; 5,72] *84 (94,4)*	0,599 [0,433; 0,829] 0,0018 AD: 1,99 Monate

Endpunkt	**Ipilimumab + Nivolumab**			**Sunitinib**			Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N[e]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien-verlauf MW[f] (SE)	N[e]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien-verlauf MW[f] (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert[f]
Symptomatik							
FKSI-DRS[g]	80	27,80 (5,19)	3,52 (1,36)	76	26,72 (5,79)	2,70 (1,37)	0,82 [-0,30; 1,94]; 0,149
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS[g]	78	63,38 (24,43)	15,02 (7,32)	74	58,98 (25,96)	13,71 (7,35)	1,31 [-3,58; 6,20]; 0,598

(Fortsetzung)

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab		Sunitinib		Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[h] Absolute Differenz (AD)[b]
Gesundheitszustand (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung)[i]					
EQ-5D-VAS MID ≥ 7 mm	91	26,32 [21,42; n. e.] *29 (31,9)*	89	21,91 [15,05; n. e.] *23 (25,8)*	0,64 [0,36; 1,13] 0,122
EQ-5D-VAS MID ≥ 10 mm	91	26,32 [21,42; n. e.] *29 (31,9)*	89	21,91 [15,05; n. e.] *22 (24,7)*	0,67 [0,38; 1,21] 0,184

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab			Sunitinib			Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N[e]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	N[e]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert[f]
FACT-G-Gesamtscore[g]							
	80	76,15 (17,37)	6,53 (3,57)	77	72,67 (15,96)	4,54 (3,59)	2,00 [-1,74; 5,73]; 0,293
FACT-G-Subskalen[g] **(ergänzend dargestellt)**							
Physisches Wohlbefinden	80	20,68 (5,55)	2,96 (1,42)	77	20,44 (5,39)	0,72 (1,42)	2,24 [0,99; 3,49]
Emotionales Wohlbefinden	80	17,23 (4,58)	1,08 (1,11)	77	16,06 (4,65)	0,98 (1,12)	0,10 [-0,85; 1,05]
Funktionales Wohlbefinden	80	15,52 (7,31)	2,84 (1,51)	77	14,00 (7,03)	2,07 (1,52)	0,77 [-0,70; 2,25]
Soziales Wohlbefinden	80	22,71 (3,97)	1,08 (1,28)	77	22,16 (5,26)	1,90 (1,28)	-0,82 [-1,90; 0,26]

(Fortsetzung)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab		Sunitinib		Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)[j]					
	90	0,26 [0,16; 0,39] *90 (100,0)*	87	0,23 [0,16; 0,30] *86 (98,9)*	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)[j]					
	90	4,53 [2,92; 6,60] *60 (66,7)*	87	4,24 [2,60; 6,28] *57 (65,5)*	0,89 [0,62; 1,29] 0,551
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)[j]					
	90	2,76 [1,58; 4,86] *71 (78,9)*	87	1,35 [0,85; 2,10] *76 (87,4)*	0,57 [0,41; 0,81] 0,001 AD: 1,41 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[k]					
	90	n. e. *23 (25,6)*	87	19,71 [15,21; n. b.] *25 (28,7)*	0,73 [0,41; 1,29] 0,272
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
Keine verwertbaren Daten					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Stomatitis (PT, UE)	90	k. A. *2 (2,2)*	87	k. A. *15 (17,2)*	0,12 [0,03; 0,51] k. A.
Fieber (PT, UE)	90	k. A. *26 (28,9)*	87	k. A. *9 (10,3)*	2,71 [1,26; 5,80] k. A.
Schleimhaut-entzündung (PT, UE)	90	k. A. *1 (1,1)*	87	k. A. *25 (28,7)*	0,03 [0,00; 0,21] k. A.
Epistaxis (PT, UE)	90	k. A. *1 (1,1)*	87	k. A. *9 (10,3)*	0,09 [0,01; 0,74] k. A.

(Fortsetzung)

Pruritus (PT, UE)	90	k. A. *22 (24,4)*	87	k. A. *7 (8,0)*	2,94 [1,25; 6,95] k. A.
Hand-Fuß-Syndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	90	k. A. *0 (0)*	87	k. A. *7 (8,0)*	RR: -[l] 0,007[m]
Geschmacks-störung (PT, UE)	90	k. A. *7 (7,8)*	87	k. A. *24 (27,6)*	0,22 [0,09; 0,51] k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	90	k. A. *8 (8,9)*	87	k. A. *17 (19,5)*	0,34 [0,15; 0,82] k. A.
Hypothyreose (PT, UE)	90	k. A. *5 (5,6)*	87	k. A. *16 (18,4)*	0,23 [0,08; 0,63] k. A.
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	90	k. A. *7 (7,8)*	87	k. A. *17 (19,5)*	0,38 [0,16; 0,92] k. A.
Thrombozyto-penie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	90	k. A. *0 (0)*	87	k. A. *7 (8,0)*	RR: –[l] 0,007[m]
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3-4])	90	k. A. *4 (4,4)*	87	k. A. *11 (12,6)*	0,20 [0,05; 0,71] k. A.

a Hazard Ratio und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS
b Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers gemäß Prüfarzt. Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC vorgenommen.
d Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
f MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM
g Positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.
h HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS sowie adjustiert nach Wert zu Baseline
i Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn die Werte um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, deren Werte sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In die Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der Follow-up-Zeitpunkte ein.
j 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
k 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

(Fortsetzung)

l keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ
m Im Fall von 0 Ereignissen war das HR nicht berechenbar, herangezogen wird das RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés und Mato, 1994; bei der Berechnung wurde der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

Verwendete Abkürzungen:
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IVRS: Informationen aus dem Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

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

ca. 1.760 – 1.790 Patienten

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

ca. 350 – 1.060 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu YERVOY® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juni 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss durch auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Ipilimumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die mit Ipilimumab behandelt werden, müssen über die Risiken einer Therapie mit Ipilimumab informiert werden.

In der Studie CheckMate 214 (CA209-214) wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab	
Initiale Behandlung	
Ipilimumab	28.762,32 €
Nivolumab	11.719,92 €
Gesamt	40.482,24 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	58.599,60 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	99.081,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a	
Bevacizumab	82.929,60 €
Interferon alfa-2a	15.468,70 €
Gesamt	98.398,30 €
Monotherapien	
Pazopanib	54.402,40 €
Sunitinib	50.799,62 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €

(Fortsetzung)

Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1.704 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Gesamt					1.278 € - 1.988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1.846 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab	
Initiale Behandlung	
Ipilimumab	28.762,32 €
Nivolumab	11.719,92 €
Gesamt	40.482,24 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	58.599,60 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	99.081,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sunitinib	50.799,62 €
Temsirolimus	58.039,80 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1.704 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Gesamt					1.278 € - 1.988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Temsirolimus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen	81 €	1	52	4.212 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Mittwoch, 30. Oktober 2019
BAnz AT 30.10.2019 B1

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung)

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2019 (BAnz AT 18.10.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab gemäß dem Beschluss vom 20. Dezember 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ipilimumab

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

  oder

- Monotherapie mit Pazopanib

  oder

- Monotherapie mit Sunitinib

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sunitinib

  oder

- Temsirolimus

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]
Studie CheckMate 214: Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib (2. Datenschnitt vom 6. August 2018)

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

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-12) und dem Addendum (A19-54) sofern nicht anders indiziert.

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

Mortalität

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab N	Ipilimumab + Nivolumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Sunitinib N	Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Gesamtüberleben					
	334	n. e. [n. e.; n. e.] *124 (37,1)*	333	34,83 [28,62; n. b.] *159 (47,7)*	0,70 [0,55; 0,88] 0,003 AD: n. b.
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)[c]					
	334	8,18[d] [6,93; 9,76] *239 (71,6)*	333	8,41[d] [8,02; 9,66] *272 (81,7)*	0,816 [0,685; 0,972] 0,0217 AD: 0,23 Monate

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab N[e]	Ipilimumab + Nivolumab Werte Studienbeginn MW (SD)	Ipilimumab + Nivolumab Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	Sunitinib N[e]	Sunitinib Werte Studienbeginn MW (SD)	Sunitinib Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib MD [95 %-KI] p-Wert[f]
Symptomatik							
FKSI-DRS[g]	312	31,52 (3,93)	2,53 (1,06)	304	31,20 (4,41)	1,50 (1,06)	1,03 [0,58; 1,47] < 0,001 *Hedges' g: 0,36 [0,203; 0,52]*
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS[g]	304	72,70 (24,57)	5,82 (6,59)	301	73,29 (25,49)	1,77 (6,58)	4,06 [1,53; 6,58] 0,002 *Hedges' g: 0,36 [0,10; 0,42]*

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab N	Ipilimumab + Nivolumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Sunitinib N	Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[h] Absolute Differenz (AD)[b]
Gesundheitszustand (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung)[i]					
EQ-5D-VAS MID ≥ 7 mm	334	28,58 [26,32; n. e.] *120 (35,9)*	333	25,59 [20,96; 27,83] *132 (39,6)*	0,78 [0,61; 1,01] 0,057
EQ-5D-VAS MID ≥ 10 mm	334	29,96 [26,51; n. e.] *116 (34,7)*	333	26,25 [23,95; 28,03] *126 (37,8)*	0,80 [0,62; 1,03] 0,086

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab N[e]	Ipilimumab + Nivolumab Werte Studienbeginn MW (SD)	Ipilimumab + Nivolumab Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	Sunitinib N[e]	Sunitinib Werte Studienbeginn MW (SD)	Sunitinib Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib MD [95 %-KI] p-Wert[f]
FACT-G-Gesamtscore[g]							
	309	84,50 (13,73)	5,43 (3,00)	303	82,98 (15,07)	1,78 (3,00)	3,64 [2,05; 5,24]; < 0,001 *Hedges' g: 0,36 [0,201; 0,52]*
FACT-G-Subskalen[g] (ergänzend dargestellt)							
Physisches Wohlbefinden	312	24,33 (3,97)	1,80 (1,14)	306	24,29 (4,27)	–0,24 (1,14)	2,03 [1,53; 2,54]
Emotionales Wohlbefinden	311	17,67 (4,29)	1,84 (0,91)	306	16,93 (4,76)	1,49 (0,90)	0,35 [–0,07; 0,78]
Funktionales Wohlbefinden	312	19,70 (5,90)	1,95 (1,27)	306	19,50 (6,04)	0,96 (1,27)	0,99 [0,34; 1,65]
Soziales Wohlbefinden	312	22,77 (5,58)	0,56 (1,07)	307	22,32 (5,32)	0,12 (1,07)	0,43 [–0,12; 0,99]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab N	Ipilimumab + Nivolumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Sunitinib N	Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)[j]					
	333	0,26 [0,23; 0,33] *329 (98,8)*	329	0,26 [0,20; 0,30] *325 (98,8)*	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)[j]					
	333	9,13 [5,88; 12,29] *192 (57,7)*	329	20,83 [14,95; 31,01] *145 (44,1)*	1,38 [1,11; 1,71] 0,004 AD: 11,7 Monate
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 4)[j]					
	333	4,21 [3,06; 5,32] *244 (73,3)*	329	2,14 [1,91; 2,86] *260 (79,0)*	0,66 [0,55; 0,79] < 0,001 AD: 2,07 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[k]					
	333	n. e. [37,82; n. b.] *95 (28,5)*	329	n. e. [n. e.; n. e.] *61 (18,5)*	1,51 [1,09; 2,09] 0,012 AD: n. b.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
Keine verwertbaren Daten					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	333	k. A. *238 (71,5)*	329	k. A. *287 (87,2)*	0,46 [0,39; 0,55] k. A.
Pruritus (PT, UE)	333	k. A. *126 (37,8)*	329	k. A. *38 (11,6)*	3,85 [2,68; 5,54] k. A.

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab N	Ipilimumab + Nivolumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Sunitinib N	Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Ausschlag (PT, UE)[l]	333	k. A. *88 (26,4)*	329	k. A. *57 (17,3)*	1,57 [1,12; 2,20] k. A.
Hand-Fuß-Syndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3 – 4])	333	k. A. *1 (0,3)*	329	k. A. *25 (7,6)*	0,04 [0,01; 0,28] k. A.
Myalgie (PT, UE)	333	k. A. *51 (15,3)*	329	k. A. *23 (7,0)*	2,27 [1,39; 3,72] k. A.
Epistaxis (PT, UE)	333	k. A. *5 (1,5)*	329	k. A. *46 (14,0)*	0,09 [0,03; 0,22] k. A.
Appetit vermindert (PT, UE)	333	k. A. *66 (19,8)*	329	k. A. *95 (28,9)*	0,62 [0,45; 0,85] k. A.
Geschmacksstörung (PT, UE)	333	k. A. *22 (6,6)*	329	k. A. *109 (33,1)*	0,16 [0,10; 0,25] k. A.
Endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3 – 4])	333	k. A. *22 (6,6)*	329	k. A. *1 (0,3)*	2,6 [3,05; > 99,99] k. A.
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3 – 4])	333	k. A. *9 (2,7)*	329	k. A. *58 (17,6)*	0,13 [0,07; 0,27] k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3 – 4])	333	k. A. *14 (4,2)*	329	k. A. *44 (13,4)*	0,30 [0,17; 0,55] k. A.

a: Hazard Ratio und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS.

b: Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

c: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers gemäß Prüfarzt. Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC vorgenommen.

d: Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

e: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

f: MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM.

g: Positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

h: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS sowie adjustiert nach Wert zu Baseline.

i: Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn die Werte um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, deren Werte sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In die Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der Follow-up-Zeitpunkte ein.

j: 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

k: 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

l: Bei dem PT Ausschlag makulo-papulös (UE) liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab vor.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IVRS: Informationen aus dem Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

Mortalität

	Ipilimumab + Nivolumab		Sunitinib		Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Gesamtüberleben					
	91	21,45 [15,08; 27,33] *58 (63,7)*	89	9,72 [6,24; 14,32] *68 (76,4)*	0,58 [0,41; 0,83]; 0,003 AD: 11,73 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)[c]					
	91	6,26[d] [3,12; 10,74] *73 (80,2)*	89	4,27[d] [2,89; 5,72] *84 (94,4)*	0,599 [0,433; 0,829] 0,0018 AD: 1,99 Monate

	Ipilimumab + Nivolumab			Sunitinib			Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
Endpunkt	N[e]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	N[e]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert[f]
Symptomatik							
FKSI-DRS[g]	80	27,80 (5,19)	3,52 (1,36)	76	26,72 (5,79)	2,70 (1,37)	0,82 [−0,30; 1,94]; 0,149
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS[g]	78	63,38 (24,43)	15,02 (7,32)	74	58,98 (25,96)	13,71 (7,35)	1,31 [−3,58; 6,20]; 0,598

	Ipilimumab + Nivolumab		Sunitinib		Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[h] Absolute Differenz (AD)[b]
Gesundheitszustand (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung)[i]					
EQ-5D-VAS MID ≥ 7 mm	91	26,32 [21,42; n. e.] *29 (31,9)*	89	21,91 [15,05; n. e.] *23 (25,8)*	0,64 [0,36; 1,13] 0,122
EQ-5D-VAS MID ≥ 10 mm	91	26,32 [21,42; n. e.] *29 (31,9)*	89	21,91 [15,05; n. e.] *22 (24,7)*	0,67 [0,38; 1,21] 0,184

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab N[e]	Ipilimumab + Nivolumab Werte Studienbeginn MW (SD)	Ipilimumab + Nivolumab Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	Sunitinib N[e]	Sunitinib Werte Studienbeginn MW (SD)	Sunitinib Mittlere Änderung im Studienverlauf MW[f] (SE)	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib MD [95 %-KI] p-Wert[f]
FACT-G-Gesamtscore[g]							
	80	76,15 (17,37)	6,53 (3,57)	77	72,67 (15,96)	4,54 (3,59)	2,00 [–1,74; 5,73]; 0,293
FACT-G-Subskalen[g] (ergänzend dargestellt)							
Physisches Wohlbefinden	80	20,68 (5,55)	2,96 (1,42)	77	20,44 (5,39)	0,72 (1,42)	2,24 [0,99; 3,49]
Emotionales Wohlbefinden	80	17,23 (4,58)	1,08 (1,11)	77	16,06 (4,65)	0,98 (1,12)	0,10 [–0,85; 1,05]
Funktionales Wohlbefinden	80	15,52 (7,31)	2,84 (1,51)	77	14,00 (7,03)	2,07 (1,52)	0,77 [–0,70; 2,25]
Soziales Wohlbefinden	80	22,71 (3,97)	1,08 (1,28)	77	22,16 (5,26)	1,90 (1,28)	–0,82 [–1,90; 0,26]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab N	Ipilimumab + Nivolumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Sunitinib N	Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)[j]					
	90	0,26 [0,16; 0,39] *90 (100,0)*	87	0,23 [0,16; 0,30] *86 (98,9)*	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)[j]					
	90	4,53 [2,92; 6,60] *60 (66,7)*	87	4,24 [2,60; 6,28] *57 (65,5)*	0,89 [0,62; 1,29] 0,551
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 4)[j]					
	90	2,76 [1,58; 4,86] *71 (78,9)*	87	1,35 [0,85; 2,10] *76 (87,4)*	0,57 [0,41; 0,81] 0,001 AD: 1,41 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[k]					
	90	n. e. *23 (25,6)*	87	19,71 [15,21; n. b.] *25 (28,7)*	0,73 [0,41; 1,29] 0,272
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
Keine verwertbaren Daten					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Stomatitis (PT, UE)	90	k. A. *2 (2,2)*	87	k. A. *15 (17,2)*	0,12 [0,03; 0,51] k. A.
Fieber (PT, UE)	90	k. A. *26 (28,9)*	87	k. A. *9 (10,3)*	2,71 [1,26; 5,80] k. A.
Schleimhautentzündung (PT, UE)	90	k. A. *1 (1,1)*	87	k. A. *25 (28,7)*	0,03 [0,00; 0,21] k. A.

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab N	Ipilimumab + Nivolumab Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Sunitinib N	Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Epistaxis (PT, UE)	90	k. A. *1 (1,1)*	87	k. A. *9 (10,3)*	0,09 [0,01; 0,74] k. A.
Pruritus (PT, UE)	90	k. A. *22 (24,4)*	87	k. A. *7 (8,0)*	2,94 [1,25; 6,95] k. A.
Hand-Fuß-Syndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3 – 4])	90	k. A. *0 (0)*	87	k. A. *7 (8,0)*	RR: –[l] 0,007[m]
Geschmacksstörung (PT, UE)	90	k. A. *7 (7,8)*	87	k. A. *24 (27,6)*	0,22 [0,09; 0,51] k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE)	90	k. A. *8 (8,9)*	87	k. A. *17 (19,5)*	0,34 [0,15; 0,82] k. A.
Hypothyreose (PT, UE)	90	k. A. *5 (5,6)*	87	k. A. *16 (18,4)*	0,23 [0,08; 0,63] k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3 – 4])	90	k. A. *7 (7,8)*	87	k. A. *17 (19,5)*	0,38 [0,16; 0,92] k. A.
Thrombozytopenie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3 – 4])	90	k. A. *0 (0)*	87	k. A. *7 (8,0)*	RR: –[l] 0,007[m]
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3 – 4])	90	k. A. *4 (4,4)*	87	k. A. *11 (12,6)*	0,20 [0,05; 0,71] k. A.

a: Hazard Ratio und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS.

b: Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

c: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers gemäß Prüfarzt. Für diesen Datenschnitt wurde keine Bestätigung der radiologischen Befunde durch das IRRC vorgenommen.

d: Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

e: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

f: MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM.

g: Positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

h: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS sowie adjustiert nach Wert zu Baseline.

i: Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn die Werte um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patienten, deren Werte sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In die Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der Follow-up-Zeitpunkte ein.

j: 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

k: 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

l: Keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ.

m: Im Fall von 0 Ereignissen war das HR nicht berechenbar, herangezogen wird das RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés und Mato, 1994; bei der Berechnung wurde der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IVRS: Informationen aus dem Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

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

ca. 1 760 bis 1 790 Patienten

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

ca. 350 bis 1 060 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu YERVOY® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juni 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss durch auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Ipilimumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die mit Ipilimumab behandelt werden, müssen über die Risiken einer Therapie mit Ipilimumab informiert werden.

In der Studie CheckMate 214 (CA209-214) wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab	
Initiale Behandlung	
Ipilimumab	28 762,32 €
Nivolumab	11 719,92 €
Gesamt	40 482,24 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	58 599,60 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	99 081,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a	
Bevacizumab	82 929,60 €
Interferon alfa-2a	15 468,70 €
Gesamt	98 398,30 €
Monotherapien	
Pazopanib	54 402,40 €
Sunitinib	50 799,62 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Gesamt					1 278 € – 1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab	
Initiale Behandlung	
Ipilimumab	28 762,32 €
Nivolumab	11 719,92 €
Gesamt	40 482,24 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	58 599,60 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	99 081,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sunitinib	50 799,62 €
Temsirolimus	58 039,80 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Gesamt					1 278 € – 1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Temsirolimus	Zuschlag für die Herstellung bei einer zystostatikhaltigen parentalen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Februar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Ipilimumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 19. Juli 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-440)

Modul 1
(PDF 431,1 kB)

Modul 2
(PDF 586,4 kB)

Modul 3
(PDF 1,4 MB)

Modul 4
(PDF 5,7 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 3,1 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ipilimumab (Yervoy®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination
Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumabzur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil ist:

a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

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

b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

- Temsirolimus *oder* Sunitinib

Stand der Information: Dezember 2018

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 928,3 kB)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2019
- Mündliche Anhörung: 24.06.2019

Bitte melden Sie sich bis zum 17.06.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,5 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ipilimumab - 2019-02-15-D-440*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 24.06.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.06.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2011 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2013 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.02.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination
Verfahren vom 01.07.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.06.2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.06.2019
Roche Pharma AG	05.06.2019
"Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer“	05.06.2019
DGHO	05.06.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2019

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Kupas, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kucka, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Staudigl, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Storck, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Ries, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Häckl, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Spehn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, DGU						
Roigas, Hr. Prof. Dr. (DGU)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Datum	05.06.2019
Stellungnahme zu	Ipilimumab (YERVOY®) Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinie Vorgangsnummer: 2019-02-15-D-440 IQWiG-Bericht-Nr. 767, Version 1.0 vom 13.05.2019
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme

Am 04.02.2019 hat die Bristol-Myers Squibb GmbH (im Folgenden BMS) für die Wirkstoffe Nivolumab und Ipilimumab jeweils ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation:

> „*OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert*“
>
> bzw.
>
> „*YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert*“.

Das Verfahren startete am 15.02.2019. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15.05.2019 veröffentlicht.

Die vorliegende Stellungnahme von BMS ist inhaltlich identisch für Nivolumab und Ipilimumab. Sie bezieht sich auf den folgenden allgemeinen Aspekt der IQWiG-Bewertung, der im Anschluss näher erläutert wird:

- Gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil: BMS ist weiterhin der Auffassung, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung die gemeinsame Betrachtung der beiden Teilpopulationen möglich und sachgerecht wäre.

Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme finden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung hinsichtlich der Datenauswertungen und des Studiendesigns. Die wichtigsten Punkte sind:

- Berücksichtigung aller patientenberichteten Endpunkte für die Nutzenbewertung, insbesondere die Subskalen des FACT-G und den FKSI-15. Hier zeigt sich ein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Berücksichtigung der Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis auch für die schweren UE. Die im Dossier vorgelegten Analysen sind richtig operationalisiert, und somit ist die Analyse wie in den vorherigen Verfahren zu Nivolumab und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Nutzenbewertung verwertbar. Es zeigt sich ein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei den schweren UE.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit bei erwachsenen Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib, da eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt wird.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil In Modul 4 des Nutzendossiers hat BMS für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil einen gemeinsamen Zusatznutzen abgeleitet. Diese gemeinsame Betrachtung wurde von BMS im Dossier wie folgt begründet: • Die Kombination von Nivolumab+Ipilimumab ist in der Studie CA209-214 gegen eine Vergleichstherapie geprüft worden, die für beide vom G-BA definierten Teilpopulationen zugelassen und gleichermaßen zweckmäßig ist. Die Gesamtpopulation ist die primäre Analysepopulation der Studie, für die die Fallzahlberechnung durchgeführt wurde, und die somit statistisch die höchste Aussagekraft hat. Für die Fragestellung eines Zusatznutzens gegenüber Sunitinib bietet die getrennte Darstellung nach Risikogruppen daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. • Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen unterschiedliche Prognosen im Hinblick auf das Gesamtüberleben auf. Das Risikoprofil ist aber nicht prädiktiv in Bezug auf die Wirksamkeit, es treten in den beiden Risikogruppen gleichgerichtete Effekte mit vergleichbaren Effektstärken auf, und der Interaktionstest hat die Risikogruppe gemäß IMDC-Score nicht als relevanten Effektmodifikator identifiziert.	**Zu „Gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil“** 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie […] <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u> […] Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den Leitlinien Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien bezüglich des Wirkstoffes Sunitinib in Abhängigkeit vom IMDC-Score (IMDC-Score 1-2 und IMDC-Score ≥ 3) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten. […] *(siehe S. 6 der Tragenden Gründe, TG)*

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Die aktuelle Leitlinie der EAU fasst die Empfehlungen für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil zusammen. Dabei stellt die Studie CA209-214 einen wesentlichen Grund für diese neue Einteilung dar. Aus Sicht von BMS stellen somit weder die zweckmäßige Vergleichstherapie noch die Daten der Studie CA209-214 noch die Leitlinienempfehlungen einen hinreichenden Grund für eine nach Risikogruppen getrennte Darstellung dar. In der Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass eine fehlende Effektmodifikation durch das Merkmal IMDC-Prognosescore oder Vergleichbarkeit der Effekte keine validen Argumente gegen die inhaltliche Trennung der Teilpopulationen nach Risikoprofil gemäß IMDC-Prognosescore seien (S. 59). So würden die unterschiedlichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die differenzierten Empfehlungen der Leitlinien für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil die unterschiedliche Therapiesituation der beiden Teilpopulationen verdeutlichen (S. 60). Des Weiteren führt das IQWiG aus, dass auch bei separater Betrachtung der Patientenpopulationen für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils ein Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit eines Hinweises ausgesprochen wurde; dies stehe dem Argument einer geschwächten Aussagekraft entgegen (S. 60). Aus den dargelegten Gründen nimmt das IQWiG eine getrennte Ableitung des Zusatznutzens für Patienten mit intermediärem und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil vor. Zur Argumentation des IQWiG ist folgendes anzumerken: BMS ist	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ipilimumab wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen […] *(siehe S. 7 der TG)*

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dennoch weiterhin der Auffassung, dass die vorliegende Datenlage – identische Fragestellung für beide Teilpopulationen bei fehlender statistisch signifikanter Interaktion – eine gemeinsame Betrachtung der beiden Teilpopulationen erlaubt. Aus methodischer Sicht ist es sinnvoll, die Analysepopulation mit der höchsten statistischen Aussagekraft zu betrachten, also die primäre Analysepopulation der Studie, die auch die Grundlage für die Fallzahlplanung war. Zusammenfassend wäre aus Sicht von BMS in der vorliegenden Nutzenbewertung die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil möglich und sachgerecht.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	BMS nimmt zu spezifischen Aspekten der folgenden Themenbereiche Stellung: • Auswertung unerwünschter Ereignisse • Auswertung patientenberichteter Endpunkte • Angaben zum Studiendesign	
S. 73	**Operationalisierung der schweren UE Grad 3-4** Zitat: *„In den Ereigniszeitanalysen des pU wurde für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt. Das bedeutet beispielsweise, dass für Patientinnen und Patienten, die zunächst ein UE vom CTCAE-Grad 3 und später ein UE vom CTCAE-Grad 4 erlitten haben, der Zeitpunkt des 2. Ereignisses in die Analyse eingeht. Einzige Ausnahme bildeten Patientinnen und Patienten, bei denen ein UE mit dem CTCAE-Grad 5 auftrat. Lag zuvor für dieses UE ein CTCAE-Grad 3 oder 4 vor, so wurde diese Patientin/dieser Patient als Patientin/Patient mit UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UEs vom CTCAE-Grad 1 oder 2 und das UE mit CTCAE-Grad 5, so wurde*	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Patient als frei von UE mit CTCAE-Grad 3–4 klassifiziert. *Eine solche Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen. So geht in einen Studienarm, in dem sich schwere UEs mit CTCAE-Grad 3 im Studienverlauf verschlechtern und den CTCAE-Grad 4 erreichen, die Information in die Auswertung nicht ein, dass die Patientinnen und Patienten bereits zu einem früheren Zeitpunkt schwere UEs (nämlich mit CTCAE-Grad 3) erlitten haben. Demgegenüber wird in einem Studienarm, in dem sich die UEs mit CTCAE-Grad 3 nicht verschlechtern, der frühe Zeitpunkt für das Auftreten von schweren UEs in der Auswertung betrachtet. In diesem Fall ist von einem unfairen Vergleich der beiden Studienarme auszugehen. Die Ergebnisse sind dann nicht verwertbar. …* *Darüber hinaus werden auch Ereignisse mit CTCAE-Grad 5 ohne vorheriges Auftreten anderer Schweregrade in dieser Auswertung nicht erfasst, obwohl es sich dabei um schwere UEs handelt…. Zusammengenommen sind für die Bewertung Ereigniszeitanalysen adäquat, in die das erste UE mit Grad ≥ 3 eingeht. …* *In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) das relative Risiko als Effektmaß zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.“* <u>Anmerkung</u>:	**Zu „Operationalisierung der schweren UE Grad 3-4** <u>Anmerkung:</u>**“**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Operationalisierung der Auswertungsmethode der schweren UE Grad 3-4 führte beim IQWiG zu einem Missverständnis. Dies stellt BMS im Folgenden richtig. Bei der Auswertung der schweren UE im Modul 4 wurde folgende Operationalisierung angewendet: Bei den Ereigniszeitanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7 im Modul 4) wurde jeweils die Zeit bis zum ersten aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt, unabhängig vom Schweregrad des UE oder ob der Patient andere UE mit schwereren Grad hatte. Sich verschlechternde UE, deren Anfangs- und Endzeiten überlappen bzw. nahtlos ineinander übergehen, werden für die Analyse zusammengeführt und bekommen insgesamt den schwersten Schweregrad. Dabei wird der erste Startpunkt beibehalten. Dies gilt auch für UE vom Grad 5, die vorher ein Grad 3 oder 4 waren. Um Patienten mit einem UE Grad 5 aufgrund einer Verschlechterung eines vorherigen schweren UEs zu berücksichtigen, gingen diese Patienten ebenfalls mit in die Analyse ein. Zusammenfassend ging in jedem Studienarm das schwere UE-Ereignis vom CTCAE-Grad 3-4 ein, welches zuerst eintrat. Somit ist von einem fairen Vergleich der Studienarme auszugehen. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen sind aus Sicht von BMS verwertbar.	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Nebenwirkungen</u> […] *Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)* Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Analysen zur Zeit bis zum 1. Auftreten vorgelegt und angegeben, dass in der Auswertung für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wird. Eine derartige Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen. Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer klarstellend erläutert, dass in den im Dossier für die Nutzenbewertung vorliegenden Ereigniszeitanalysen jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie vom IQWiG gewünscht, wurde die Auswertung der schweren UE ergänzend auch für Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 vorgenommen, inklusive aller Grad-5-Ereignisse, auch solcher, die spontan ohne vorherige Verschlechterung auftraten. Die Ergebnisse sind im Anhang II dieser Stellungnahme dargestellt. Da jedoch insgesamt nur wenige Ereignisse mit Grad 5 auftraten und die meisten dieser Fälle eine Verschlechterung vorher aufgetretener UE niedrigerer Schweregrade darstellen und bereits in die Auswertung der UE vom Grad 3-4 eingingen, sind die Ergebnisse dieser Analysen nahezu identisch zu den Auswertungen der UE vom Grad 3-4 (siehe Tabelle 1 im Anhang II). Fazit: Die Auswertung der schweren UE wurde korrekt durchgeführt und ist verwertbar. Auch die Betrachtung der Auswertungen zu UE vom Grad ≥ 3 führt zur gleichen Ableitung eines Zusatznutzens wie die Betrachtung der UE vom Grad 3-4: in der Gesamtpopulation liegt ein Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib von erheblichem Ausmaß vor. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: Für die Bewertung der UE Grad 3-4 bzw. UE Grad ≥ 3 sind die Ereigniszeitanalysen anstelle der relativen Risiken zu berücksichtigen und ein Zusatznutzen abzuleiten. Es ergibt sich ein Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß in der Endpunktkategorie	wurde. Eine derartige Operationalisierung wird als sachgerecht erachtet, weshalb die Ereigniszeitanalysen herangezogen werden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib (HR: 0,66 95 %-KI [0,55; 0,79]; p-Wert: < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) ist unter Ipilimumab + Nivolumab (4,21 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (2,14 Monate) um 2,14 Monate verlängert. *(siehe S. 12 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Nebenwirkungen</u> […] *Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)* Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden vom

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwere UE.	pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Analysen zur Zeit bis zum 1. Auftreten vorgelegt und angegeben, dass in der Auswertung für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wird. Eine derartige Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen. Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer klarstellend erläutert, dass in den im Dossier für die Nutzenbewertung vorliegenden Ereigniszeitanalysen jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt wurde. Eine derartige Operationalisierung wird als sachgerecht erachtet, weshalb für die Ereigniszeitanalysen herangezogen werden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib (HR: 0,57 95 %-KI [0,41; 0,81]; p-Wert: 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) ist unter Ipilimumab + Nivolumab (2,76 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (1,35 Monate) um 1,41 Monate verlängert. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre/ ≥ 75 Jahre). In der Subgruppenanalyse zeigt sich hierbei zwischen den Behandlungsarmen nur für Patienten ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre sowie ≥ 75 Jahre jeweils ein statistisch

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		signifikanter Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Für Patienten < 65 Jahre liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm vor. Es zeigt sich keine Konsistenz der Effekte über weitere Endpunkte hinweg. Insgesamt wird daher der Zusatznutzen für den Endpunkt schwere UE auf der Grundlage einer gemeinsamen Population bewertet. *(siehe S. 17 der TG)*
S. 69/70	**Berücksichtigung der Responsekriterien für FKSI-DRS und FACT-G** Zitat: „*Die Responsekriterien für FKSI-DRS waren in der Studie CheckMate 214 nicht a priori definiert. Daher wird in der vorliegenden Bewertung in Übereinstimmung mit dem pU die Auswertung von Mittelwertdifferenzen herangezogen*." (S. 69) „*Die vom pU betrachteten Responderanalysen des FACT-G sowie entsprechende Responderkriterien waren in der Studie CheckMate 214 nicht prädefiniert. Daher wird in der vorliegenden Bewertung die Auswertung von mittleren Differenzen entsprechend dem Vorgehen des pU zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen*." (S. 70)	**Zu „Berücksichtigung der Responsekriterien für FKSI-DRS und FACT-G**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Bei den fraglichen MID für den FKSI-DRS [1] sowie den FACT-G [2-5] handelt es sich um validierte und publizierte Kriterien, die auch bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurden [6-8]. Insofern wäre auch bei einer post-hoc-Anwendung dieser etablierten Kriterien im Rahmen von Responderanalysen nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Vorgeschlagene Änderung: Die im Dossier als Sensitivitätsanalysen dargestellten Auswertungen „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ zum FKSI-DRS und FACT-G sind im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend zu den Auswertungen der Mittelwertdifferenzen mittels MMRM zu berücksichtigen. Dies würde auch eine Quantifizierung des Zusatznutzen-Ausmaßes erlauben, die bei einer Bewertung allein auf Basis der MMRM-Analyse nicht möglich ist. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens verweisen wir auf Tabelle 4-1 in Modul 4 des Dossiers.	Anmerkung:**“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) […] Morbidität […] *Symptomatik (FKSI-DRS)* Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. In der Studie CheckMate 214 war nicht die Auswertung des FKSI-15, sondern des FKSI-19 präspezifiziert. Der FKSI-19 stellt eine um vier Fragen erweiterte Version des FKSI-15 dar, wobei die Kriterien zur Auswahl der zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Items nicht untersucht wurde. In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die primären Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zum FKS-DRS in Form der Mittelwertdifferenz (MD) aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) herangezogen. Auf der Grundlage der Mittelwertdifferenz zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik für Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib (MD: 1,03 95 %-KI [0,58; 1,47]; p-Wert: < 0,001). Die Verbesserung der Symptomatik unter der Therapie von Ipilimumab + Nivolumab ist als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘g) vollständig oberhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden darüber hinaus Sensitivitätsanalysen in Form von Responderanalysen mit einer Minimal Important Difference (MID) von ≥ 2 bzw. ≥ 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist und die Auswertung des FKSI-15 bzw. FKS-DRS nicht präspezifiziert war. *(siehe S. 10 der TG)* […] <u>Lebensqualität</u> *FACT-G* Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen. Für den FACT-G Gesamtscore liegt auf Basis der

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib vor, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht (MD: 3,64 95 %-KI [2,05; 5,24]; p-Wert: < 0,001). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) vollständig oberhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen. Zusammenfassend zeigt sich somit für die Kombinationstherapie

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aus Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ein Vorteil aufgrund der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *(siehe S. 11 und 12 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Morbidität</u> […] *Symptomatik (FKSI-DRS)* Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. In der Studie CheckMate 214 war nicht die Auswertung des FKSI-15, sondern des FKSI-19

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		präspezifiziert. Der FKSI-19 stellt eine um vier Fragen erweiterte Version des FKSI-15 dar, wobei die Kriterien zur Auswahl der zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items nicht untersucht wurde. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die primären Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zum FKS-DRS in Form der Mittelwertdifferenz aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) herangezogen. Für die Mittelwertdifferenz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden darüber hinaus Sensitivitätsanalysen in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 2 bzw. ≥ 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist und die Auswertung des FKSI-15 bzw. FKS-DRS nicht präspezifiziert war. *(siehe S. 15 und 16 der TG)*

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen. Für den FACT-G Gesamtscore zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen. Zusammenfassend zeigen sich für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib weder Vor- noch Nachteile in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *(siehe S. 16 und 17 der TG)*
S. 70	**Berücksichtigung der Responsekriterien für die EQ-5D-VAS** <u>Zitat</u>: „*Die Untersuchung von Pickard 2007 ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für die EQ-5D VAS zu zeigen ... Die präsentierten Responderanalysen zu den MIDs von 7 oder 10 Punkten sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar*.“ <u>Anmerkung</u>:	**Zu „Berücksichtigung der Responsekriterien für die EQ-5D-VAS** <u>Anmerkung:</u>**“**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die EQ-5D-VAS ist ein valides und etabliertes Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes und wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren für die Bewertung herangezogen. Für Patienten mit onkologischen Erkrankungen gilt eine Veränderung um 7 bis 10 Punkte als MID [9]. Diese Werte wurden bislang regelhaft bei der Nutzenbewertung in onkologischen Indikationen als Responsekriterien herangezogen. Entgegen der Tatsache, dass das IQWiG die Validität der MID von 7 oder 10 Punkten seit einiger Zeit in Frage stellt, hält der G-BA an der Berücksichtigung der Responderanalysen fest (zuletzt in [10]) und begründet dies zum einen mit der Verfahrenskonsistenz und zum anderen mit allgemeinen Vorteilen bei der Verwendung von Responderanalysen auf Basis einer MID gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: Die im Dossier als Sensitivitätsanalysen dargestellten Responderanalysen zur EQ-5D-VAS sind im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend zu den Auswertungen der Mittelwertdifferenzen mittels MMRM zu berücksichtigen.	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Morbidität</u> […] *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[7]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen herangezogen. Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab. Die beobachteten Unterschiede sind jedoch nicht als klinisch Relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘g) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. […] [7] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70. *(siehe S. 10 und 11 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Morbidität</u> […] *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[7]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen herangezogen. Hierbei zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. […] [7] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70. *(siehe S. 16 der TG)*
S. 70	**Berücksichtigung der Subskalen des FACT-G** <u>Zitat</u>: „*In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch ausschließlich der FACT-G-Gesamtscore für die Ableitung eines Zusatznutzen verwendet, da dieser die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend abbildet*.“ <u>Anmerkung</u>:	**Zu „Berücksichtigung der Subskalen des FACT-G“** Siehe oben: **Zu „Berücksichtigung der Responsekriterien für FKSI-DRS und FACT-G** <u>Anmerkung:</u>**“**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der FACT-G ist ein häufig verwendetes Standardinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Neben dem Gesamtscore des FACT-G werden üblicherweise die vier Subskalen des Fragebogens zum körperlichen (PWB), sozialen (SWB), emotionalen (EWB) und funktionalen (FWB) Wohlbefinden ausgewertet. Die Subskalen bilden spezifische Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebserkrankungen ab und sind ebenso wie der Gesamtscore umfassend validiert [11, 12]. Die Auswertung der Subskalen zusätzlich zum FACT-G-Gesamtscore liefert ein umfassenderes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten als die alleinige Betrachtung des Gesamtscores. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: Ergänzend zum Gesamtscore des FACT-G sind die Auswertungen der Subskalen PWB, SWB, EWB und FWB im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Lebensqualität</u> *FACT-G* *(siehe S. 11 und 12 der TG)* sowie […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Lebensqualität</u>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		FACT-G (siehe S. 16 und 17 der TG)
S. 71	**Berücksichtigung des FKSI-15** Zitat: *„Die 6 Fragen, die der FKSI-15 zusätzlich zu den 9 Symptomfragen des FKSI-DRS enthält, sind nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. … Da die zusätzlichen Fragen des FKSI-15 jedoch auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden können, wird ausschließlich der FKSI-DRS zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen“* Anmerkung: Der Fragebogen FKSI-15 stellt eine Erweiterung des krankheitsspezifischen Symptom-Fragebogens FKSI-DRS dar. Der Fragebogen wurde eigens für die Verbesserung der Therapieentscheidung und zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapien in der Indikation Nierenkrebs entwickelt und validiert [13].	**Zu „Berücksichtigung des FKSI-15“** Siehe oben: **„Berücksichtigung der Responsekriterien für FKSI-DRS und FACT-G** Anmerkung:**“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sowohl das IQWiG als auch der G-BA teilten in ihren jeweiligen Nutzenbewertungen bzw. Tragenden Gründen zum ersten Verfahren zu Axitinib (Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039) die Einschätzung, dass es sich beim FKSI-15 um ein valides Messinstrument handelt [14, 15]. Hier kam das IQWiG zu dem Schluss, dass der FKSI-15 als krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsspezifischen Lebensqualität geeignet ist. Dieser Ansicht schloss sich auch der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss an. Auch in späteren Nutzenbewertungsverfahren wurde die Validität des FKSI-15 nicht in Frage gestellt [16, 17]. Die Argumentation des IQWiG, dass der FKSI-15 nicht eindeutig der Lebensqualität oder der Morbidität zugeordnet werden kann und somit weder zur Erfassung der Lebensqualität noch der Symptomatik herangezogen wird, ist aus Sicht von BMS nicht nachvollziehbar. Sicherlich kann man kontrovers diskutieren, ob der FKSI-15 Lebensqualität in geeigneter Weise darstellen kann. Unstrittig ist aus Sicht von BMS hingegen, dass der FKSI-15 Aspekte und Auswirkungen der betrachteten Erkrankung und deren Therapie beleuchtet. Folglich ist – sofern man zu dem Schluss kommt, Lebensqualität könne nicht geeignet abgebildet werden – der FKSI-15 in die Kategorie Morbidität einzuordnen.	Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) […] Morbidität *Symptomatik (FKSI-DRS)* *(siehe S. 10 der TG)* sowie […] b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) […] Morbidität *Symptomatik (FKSI-DRS)* *(siehe S. 15 und 16 der TG)*

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der FKSI-15 ergänzt den FKSI-DRS um patientenrelevante Fragen zu Schlaf, Appetit, Sorge bezüglich einer Verschlechterung, Angst vor Nebenwirkungen, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität [13]. Die Ergebnisse zum FKSI-15 liefern somit relevante Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab+Ipilimumab, die über die Auswertung des reinen Symptomfragebogens FKSI-DRS hinausgehen. Eine Nichtberücksichtigung des FKSI-15 stellt aus Sicht von BMS somit eine selektive Berichterstattung der Ergebnisse der Studie CA209-214 dar. Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse des validierten Fragebogens FKSI-15 sind im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
S. 74	**Vom IQWiG selektierte spezifische UE – Nachlieferung der HRs** Zitat: „*Zur Identifizierung der spezifischen UEs wurden selbstberechnete relative Risiken herangezogen. […] Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt: […]* *Über die vom pU herangezogenen Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die spezifischen UEs für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für diese Endpunkte wurden eigene Berechnungen von Effektschätzern durchgeführt, da der pU für diese Endpunkte*	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lediglich Inzidenzen vorlegt. Dabei wurde das relative Risiko als Effektmaß herangezogen. Wie bereits für die Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) beschrieben sind die Ergebnisse potenziell hoch verzerrt. Dies beruht auf den Unterschieden in den medianen Behandlungsdauern zwischen den beiden Studienarmen. Auch könnten die Abbruchgründe potenziell informativ sein. Bei nicht schweren oder nicht schwerwiegenden spezifischen UEs stellt das offene Studiendesign einen zusätzlichen verzerrenden Aspekt dar.“ <u>Anmerkung</u>: BMS legt Ereigniszeitanalysen zu den vom IQWiG selbstberechneten relativen Risiken der spezifischen UE für die Gesamtpopulation wie auch die Teilpopulation a und Teilpopulation b vor (siehe Tabelle 2 in Anhang III). Die Ereigniszeitanalysen bestätigen die Analysen des IQWiG und somit die Schlussfolgerungen hinsichtlich des ableitbaren Zusatznutzens. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: Keine.	**Zu „Vom IQWiG selektierte spezifische UE – Nachlieferung der HRs** <u>Anmerkung:</u>**“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Nebenwirkungen</u> […] *Spezifische UE*

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt spezifische UE wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung lediglich Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Ereignissen auf der Ebene von Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) für häufige UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE vorgelegt. Auf dieser Grundlage wurden von IQWiG in der Dossierbewertung eigene Berechnungen zu den jeweiligen relativen Risiken vorgenommen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen zu den häufigen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE nachgereicht worden. Diese werden in der vorliegenden Bewertungssituation aufgrund der Unterschiede in den medianen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als eine geeignetere Form der Auswertung angesehen und herangezogen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich für Ipilimumab + Nivolumab Vorteile und Nachteile gegenüber Sunitinib. In Detail liegen u.a. statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab bei den UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hand-Fuß-Syndrom, Epistaxis, Appetit

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vermindert, Geschmacksstörung, Hypertonie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vor. Demgegenüber liegen u.a. statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib für die UE Pruritus, Ausschlag, Myalgie und endokrine Erkrankungen vor. *(siehe S. 13 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Nebenwirkungen</u> […] *Spezifische UE* Für den Endpunkt spezifische UE wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung lediglich Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Ereignissen auf der

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ebene von Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) für häufige UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE vorgelegt. Auf dieser Grundlage wurden von IQWiG in der Dossierbewertung eigene Berechnungen zu den jeweiligen relativen Risiken vorgenommen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen zu den häufigen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE nachgereicht worden. Diese werden in der vorliegenden Bewertungssituation aufgrund der Unterschiede in den medianen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als eine geeignetere Form der Auswertung angesehen und herangezogen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich für Ipilimumab + Nivolumab Vorteile und Nachteile gegenüber Sunitinib. In Detail liegen statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab bei den UE Stomatitis, Schleimhautentzündung Epistaxis, Hand-Fuß-Syndrom, Geschmacksstörung, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Thrombozytopenie und Hypertonie

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vor. Demgegenüber liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib für die UE Fieber und Pruritus vor. *(siehe S. 18 der TG)*
S. 75	**Präspezifizierte immunvermittelte UE** Zitat: „*In der Studie CheckMate 214 wurden immunvermittelte UEs analog dem Vorgehen bei spezifischen UEs auf Basis selektierter UEs und Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erhoben. Diese Operationalisierung stellt keine messsichere Operationalisierung für immunvermittelte Nebenwirkungen dar, da sie nicht gewährleistet, dass alle immunvermittelten Ereignisse erfasst werden. So werden beispielsweise UEs, die aufgrund ihres Schweregrades keinen systemischen Einsatz von Kortikosteroiden erfordern, nicht vollständig erfasst. Die vorliegenden Daten zu immunvermittelten UEs sind daher nicht verwertbar.*“ Anmerkung: BMS nimmt zwei präspezifizierte Operationalisierungen für mit dem	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Immunsystem zusammenhängende unerwünschte Ereignisse vor. Das sind zum einen die selektierten UEs, die vordefiniert bestimmte SOC und PT umfassen, die den immunvermittelten UEs angehören und die keine Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression erfordern. Zum anderen sind es die vom IQWiG zitierten immunvermittelten UEs, die auch vordefiniert bestimmte SOC und PT umfassen und bei denen zusätzlich (außer bei den endokrinen UE) eine Gabe immunmodulierender Medikation dokumentiert sein musste. Die Festlegung der selektierten wie auch immunvermittelten UEs in der Studie CA209-214 unterlag prädefinierten Kriterien zur Auswertung (siehe S. 61/62 des Studienberichts). In Modul 4 des Dossiers legte BMS sowohl Inzidenzen für die selektierten UE, die ein umfassenderes Bild geben, wie auch für die immunvermittelten UE (imUE) vor. Beide waren im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse a priori definiert. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: BMS hat somit eine vollständige Darstellung der mit dem Immunsystem in Verbindung stehenden UEs der Studie CA209-214 mit dem Dossier eingereicht.	**Zu „Präspezifizierte immunvermittelte UE** <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>**“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […]

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Nebenwirkungen</u> […] *Immunvermittelte UE* Die in der Studie CheckMate 214 vorgenommene Operationalisierung des Endpunktes, wonach immunvermittelte UE auf der Grundlage von selektierten UE und der Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression erfasst wurden, stellt nicht sicher, dass alle immunvermittelten UE durch den Endpunkt abgebildet werden. In der Folge werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu dem Endpunkt Immunvermittelte UE als nicht verwertbar angesehen. *(siehe S. 13 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem</u>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) […] Nebenwirkungen […] *Immunvermittelte UE* Die in der Studie CheckMate 214 vorgenommene Operationalisierung des Endpunktes, wonach immunvermittelte UE auf der Grundalge von selektierten UE und der Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression erfasst wurden, stellt nicht sicher, dass alle immunvermittelten UE durch den Endpunkt abgebildet werden. In der Folge werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu dem Endpunkt Immunvermittelte UE als nicht verwertbar angesehen. *(siehe S. 18 der TG)*
S. 20	**Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse** Zitat: „*Die Nachbeobachtung zu Nebenwirkungen erfolgte 100 Tage (für Abbruch wegen UEs 30 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Auch über den Nachbeobachtungszeitraum von 100 (bzw. 30) Tagen hinaus wurden in der Studie Toxizitäten*	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dokumentiert. Jedoch gingen diese Ereignisse nicht in die Auswertung der Ergebnisse zu UE ein, zudem geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob diese Dokumentation systematisch erfolgte. […] Auch die Analysen zu Nebenwirkungen basieren auf systematisch verkürzten Beobachtungszeiten, da in diese Auswertungen lediglich Daten zum Nachbeobachtungszeitraum von 100 (bzw. 30) Tagen eingingen, obwohl Nebenwirkungen darüber hinaus erhoben wurden. 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 und der Gesundheitszustand – über den gesamten Zeitraum erhoben bzw. ausgewertet werden." <u>Anmerkung</u>: Schwerwiegende wie auch nicht-schwerwiegende UE wurden ab Screening bis 100 Tage nach der letzten Studiendosis systematisch beobachtet. Dies entspricht einem regulären Vorgehen bei der Erfassung von unerwünschten Ereignissen in einer Studie. Laut Studienprotokoll erfolgte eine Dokumentation von SUE nach 100 Tagen nur bei SUE die durch ein späteres protokollspezifisches Verfahren (wie eine Nachverfolgung einer Hautbiopsie) eine Nachverfolgung bedürfen oder spätere SUE die mit der Studienbe-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handlung in kausalem Zusammenhang stehen (drug-related). Die Dokumentation dieser SUE erfolgte nicht im selben Ausmaß systematisch wie die Erfassung der SUE und UE innerhalb der Behandlungsdauer mit einer vordefinierten Nachbeobachtung von 100 (bzw. 30) Tagen. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	
S. 68	**Kaplan-Meier-Kurven für UE-Endpunkte** Zitat: „*Für die UE-Endpunkte liegen keine entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven vor. Diese sind jedoch für eine Bewertung des Verzerrungspotenzials hilfreich*." Anmerkung: Die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte jegliche UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE für die Gesamtpopulation sowie die beiden Teilpopulationen finden sich im Anhang I dieses Dokuments (siehe Abbildung 1 – Abbildung 12).	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	**Angaben zum Therapiewechsel** Zitat: „*Somit schließen die Daten zum vorliegenden Datenschnitt etwa 3 Jahre Studienlaufzeit vor und etwa 10 Monate Studienlaufzeit nach dem erlaubten Behandlungswechsel ein. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die vom Sunitinib-Arm in den Interventionsarm gewechselt sind, legt der pU nicht vor.*“ Anmerkung: Nur sehr wenige Patienten nahmen nach Amendment 14 (13.11.2017) die Möglichkeit eines Behandlungswechsels wahr. So wechselten lediglich 13 Patienten mit einem intermediären Risikoprofil vom Sunitinib-Arm in den Interventionsarm. Bei den Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil wechselte kein Patient die Behandlung. Da es sich hier um eine sehr kleine Anzahl an Patienten (3% der Patienten im Sunitinib-Arm der Gesamtpopulation) handelt, die nach Amendment 14 einen Behandlungswechsel hatten, stimmt BMS dem IQWiG zu, dass diese geringe Anzahl an Patienten keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Ergebnisse zu relevanten Endpunkten hat. Dies wird durch die Robustheit der Ergebnisse der Analysen des Datenschnitts vom 07.08.2017 und des Datenschnitts	**Zu „Angaben zum Therapiewechsel** Anmerkung:**“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Begründung: […] Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Progression der Erkrankung oder dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizitäten. Darüber hinaus war in beiden Behandlungsgruppen auch eine Fortführung der Studienmedikation nach Progression der Erkrankung erlaubt, sofern vom Prüfarzt ein klinischer Nutzen und die Toleranz der Substanz bestätigt wurden. Ein Behandlungswechsel war im Studienverlauf nicht möglich (Cross-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vom 06.08.2018 bestätigt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: Beibehalten der vorliegenden Datensituation, da der Behandlungswechsel keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Ergebnisse der relevanten Endpunkte hat.	over). Die Studie CheckMate 214 wurde angesichts des Überlegenheitsnachweises von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib auf Basis der Ergebnisse der ersten geplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben vom 7. August 2017 vorzeitig beendet und befindet sich gegenwärtig in der Nachbeobachtungsphase. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse wurde mit dem Amendment 14 (13. November 2017) in der Nachbeobachtungsphase der Wechsel von Patienten des Sunitinib-Arms, die kein Sunitinib mehr erhalten, zu Ipilimumab + Nivolumab ermöglicht. Laut den vom pharmazeutischen Unternehmer im Anschluss an die mündliche Anhörung vorgelegten Informationen nahmen 13 Patienten mit intermediärem Risikoprofil und kein Patient mit ungünstigem Risikoprofil die Möglichkeit eines Behandlungswechsels wahr. Von den Patienten mit intermediärem Risikoprofil erhielten 48 % im Ipilimumab + Nivolumab-Arm eine systemische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm erhielten 64 % der Patienten eine systemische Folgebehandlung, wobei Nivolumab (36 %), Axitinib (23 %) und Everolimus (11 %) die am häufigsten eingesetzt Wirkstoffe darstellten. Von den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bekamen 44 % im Ipilimumab + Nivolumab-Arm eine systemische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm waren es 49 % der Patienten, wobei Nivolumab (26 %), Axitinib (19 %) und Everolimus (11 %) am

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		häufigsten eingesetzt wurden. […] *(siehe S. 8 der TG)*
S. 65	**Zeitpunkt der Interimsanalysen** Zitat: „*Im Rahmen der Studie CheckMate 214 waren 2 Interimsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Diese sollten nach 370 bzw. 479 Todesfällen durchgeführt werden. Abweichend von allen Angaben in Studienunterlagen werden im Studienbericht 330 Todesfälle als Anzahl erwarteter Ereignisse für die erste Interimsanalyse angegeben. Diese Angabe ist inkonsistent, daher wird davon ausgegangen, dass 370 Todesfälle bei der Fallzahlplanung festgelegt wurden. Es bleibt unklar, warum von diesem Vorgehen abgewichen wurde und die entsprechenden Analysen zu früheren Zeitpunkten (nach 330 bzw. 409 Todesfällen) erstellt wurden*.“ Anmerkung: Wie im SAP Version 4 der Studie CA209-214 beschrieben (siehe	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eingereichte Studienunterlagen im Modul 5 des Dossiers), traten die Ereignisse für die PFS-Analyse langsamer als erwartet ein; in den letzten 6 Monaten lediglich 5-10 Ereignisse im Monat. Basierend darauf wurde die Anzahl der Ereignisse von 591 Ereignissen auf 465 Ereignisse reduziert, da damit die statistisch notwendige Power der PFS-Analyse von 80 % eingehalten werden konnte. Da die erste OS-Interimsanalyse zum Zeitpunkt der PFS-Analyse geplant worden ist, wurden auch die Ereignisse der OS-Analyse von 370 auf 330 Ereignisse reduziert. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: Die Durchführung der Analyse entspricht der im SAP geplanten Analyse der Studie CA209-214.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Anhang I: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse

(1) Jegliche UE

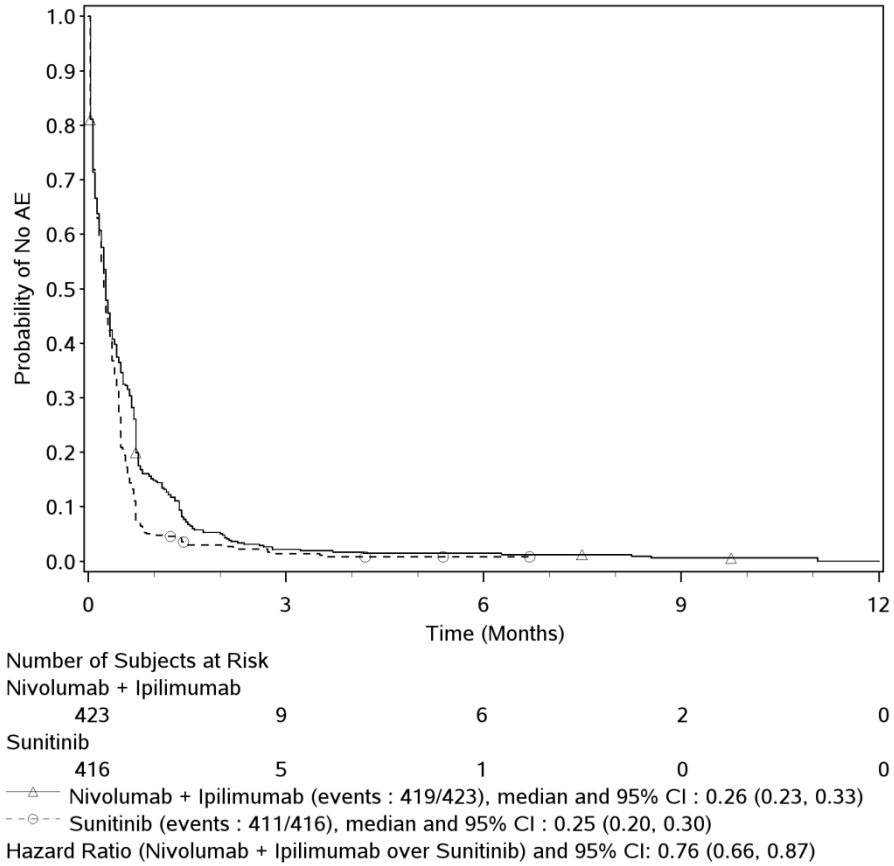


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE (Studie CA209-214, Gesamtpopulation)

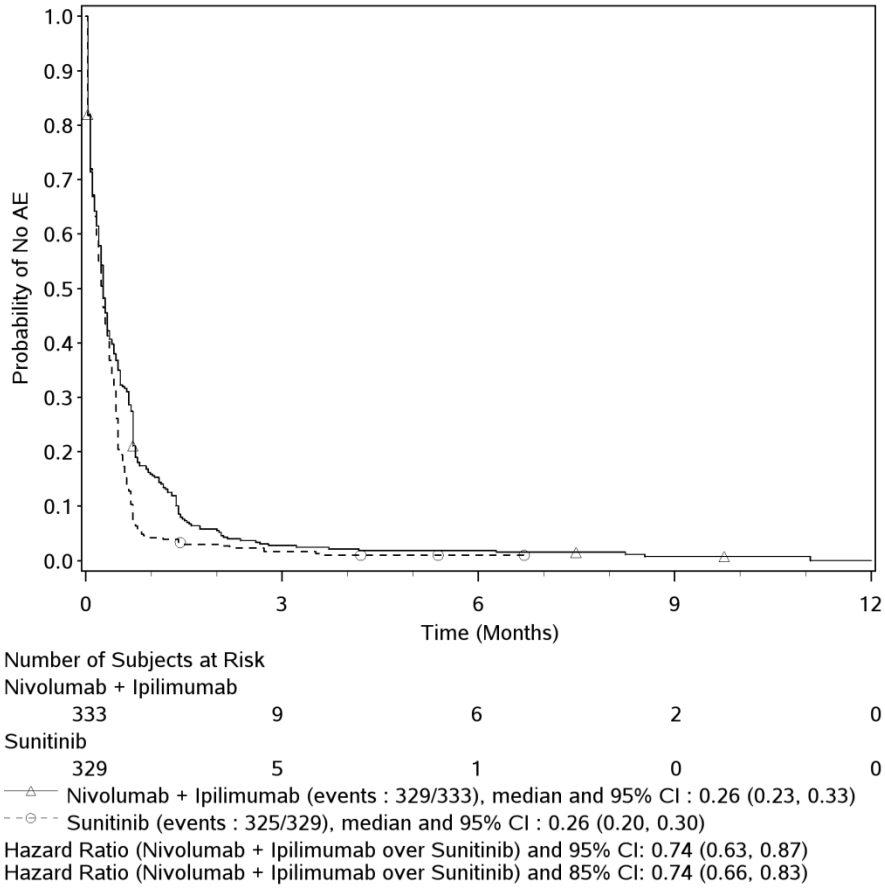


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE (Studie CA209-214, Teilpopulation a – Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

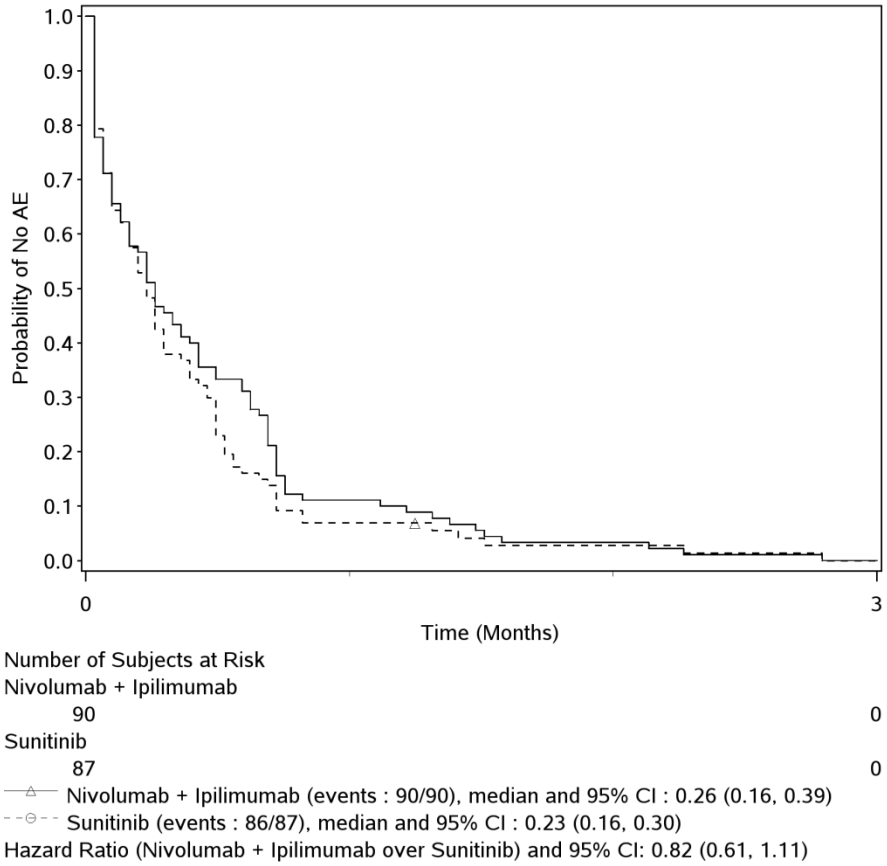


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE (Studie CA209-214, Teilpopulation b – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

(2) Schwerwiegende UE

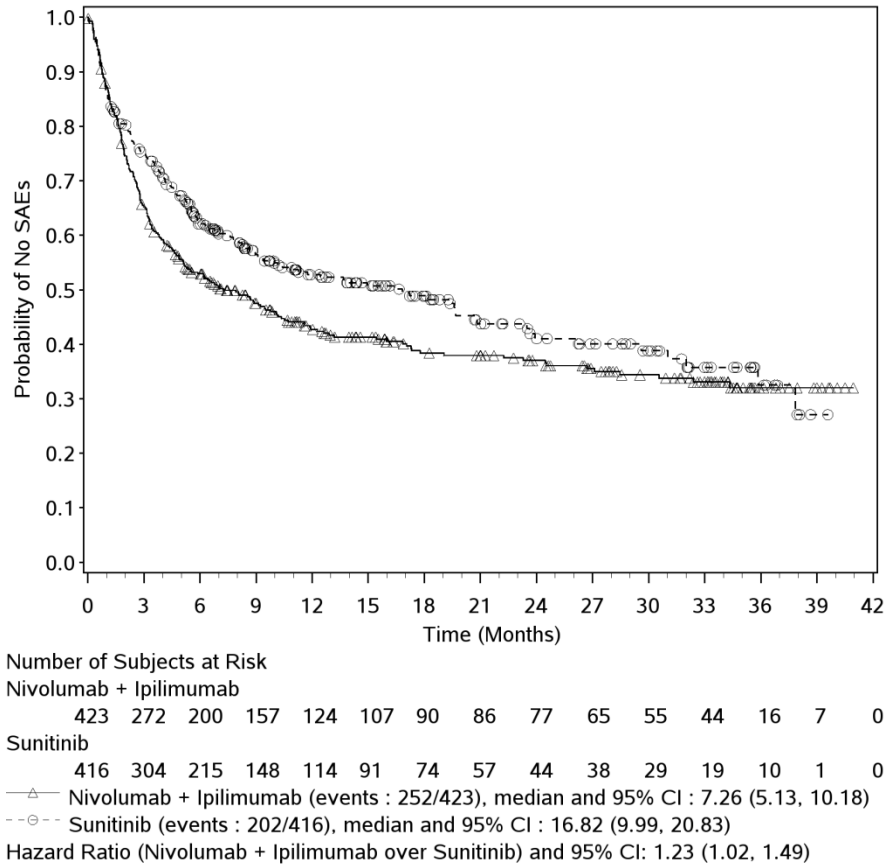


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Studie CA209-214, Gesamtpopulation)

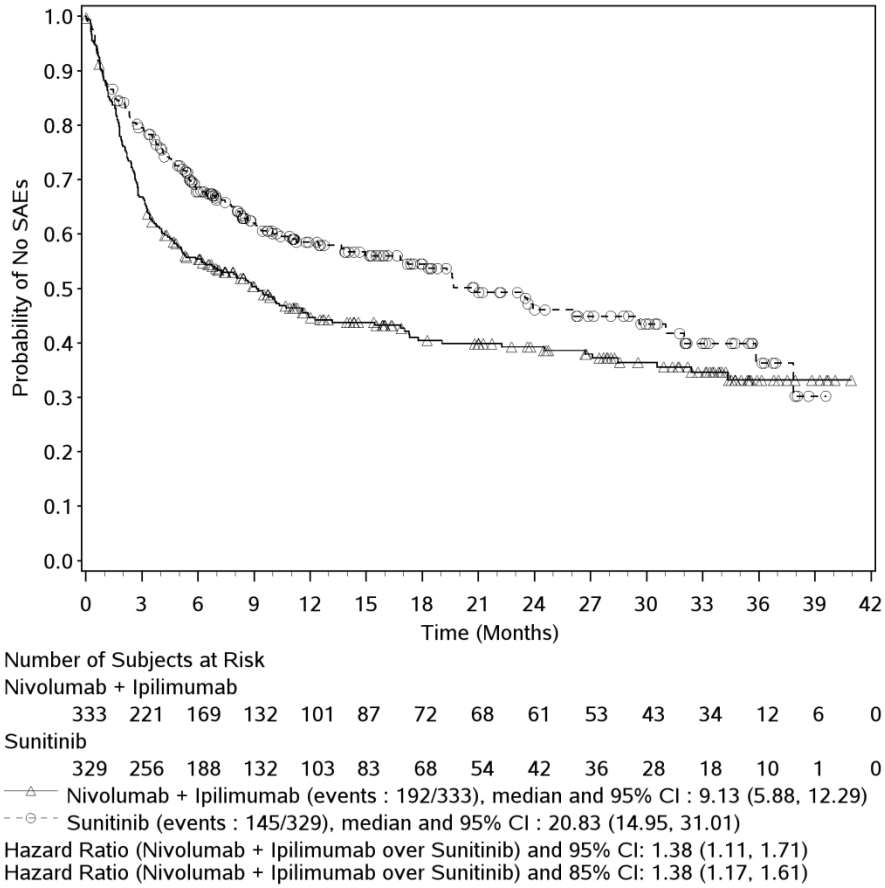


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Studie CA209-214, Teilpopulation a – Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

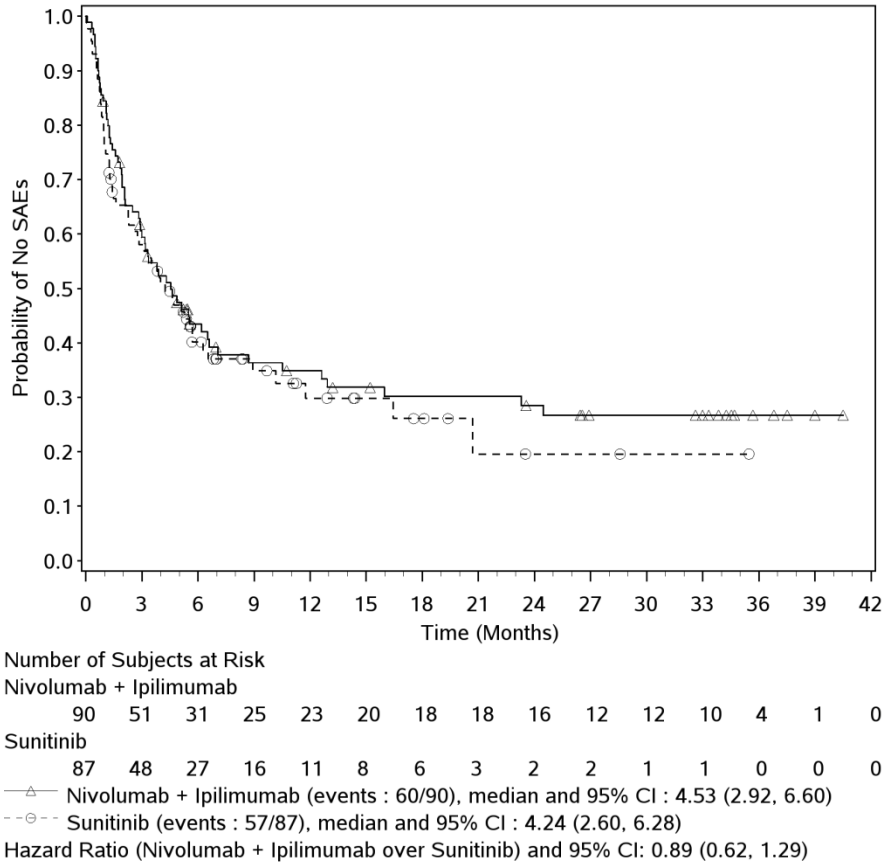


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve SUE (Studie CA209-214, Teilpopulation b – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

(3) UE Grad 3-4

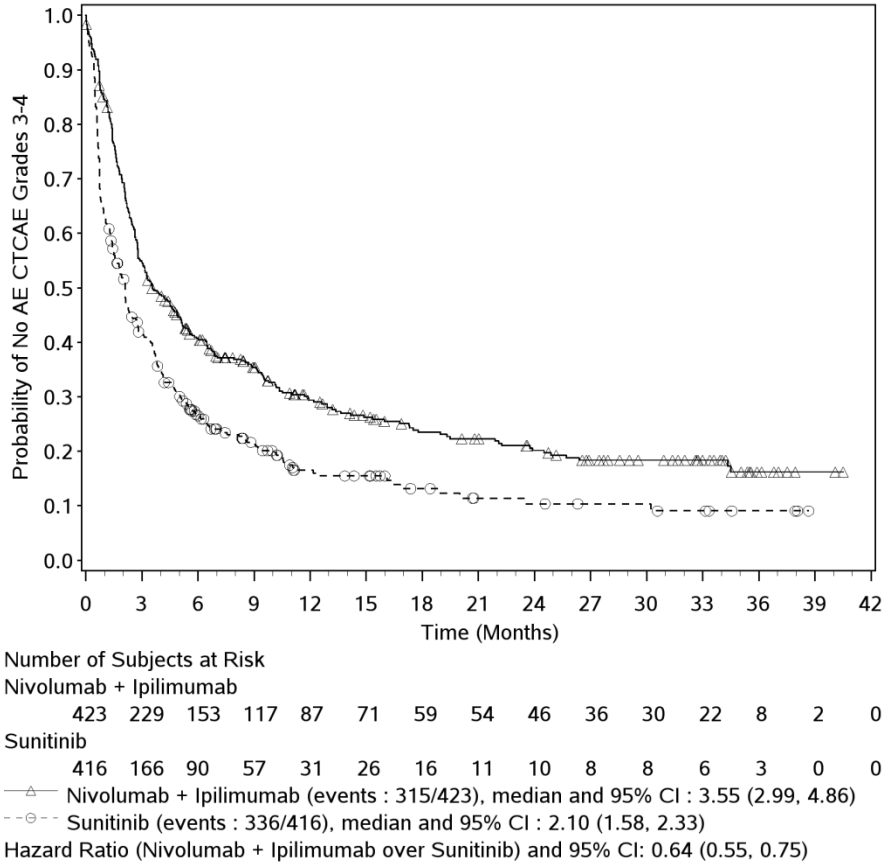


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für UE Grad 3-4 (Studie CA209-214, Gesamtpopulation)

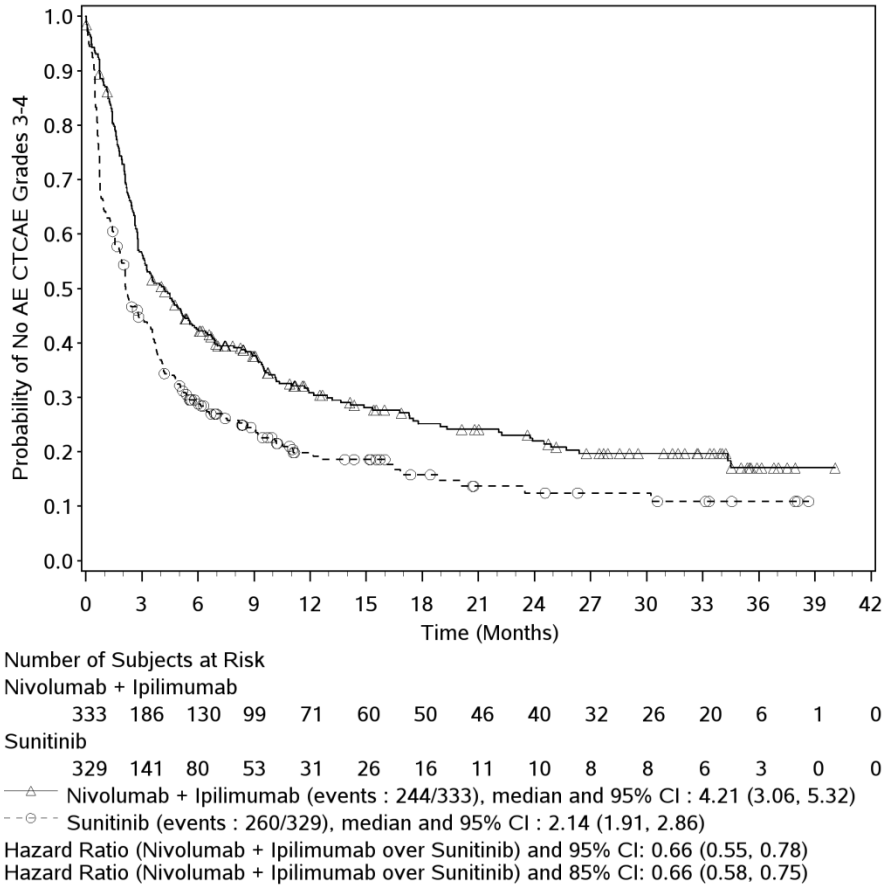


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für UE Grad 3-4 (Studie CA209-214, Teilpopulation a – Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

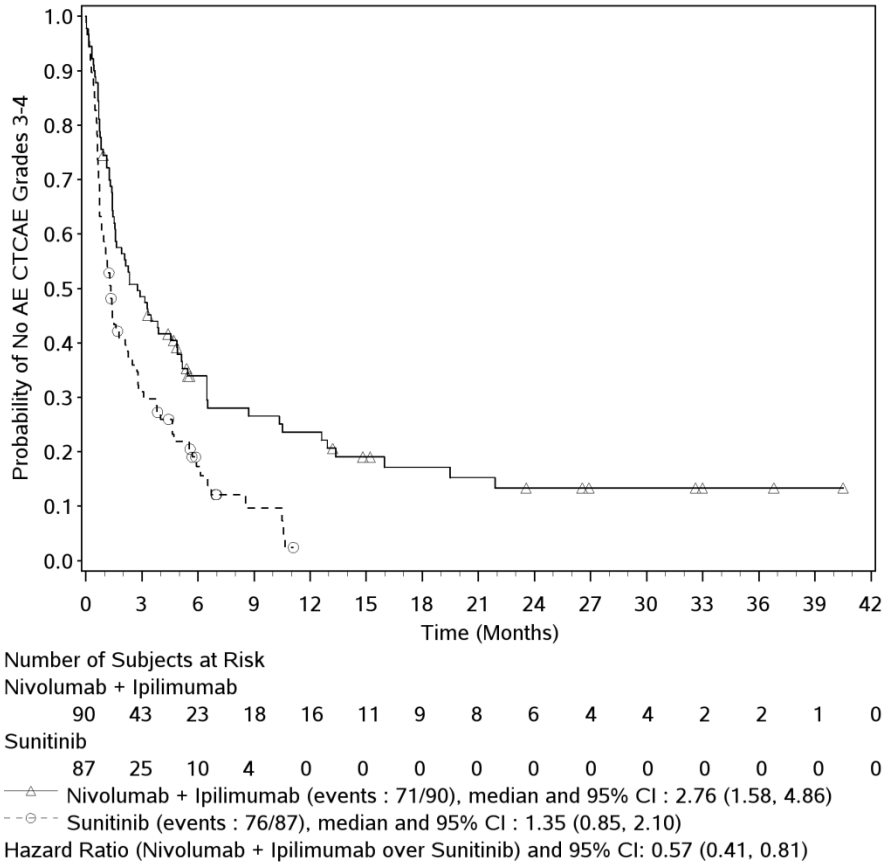


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für UE Grad 3-4 (Studie CA209-214, Teilpopulation b – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

(4) Therapieabbruch wegen UE

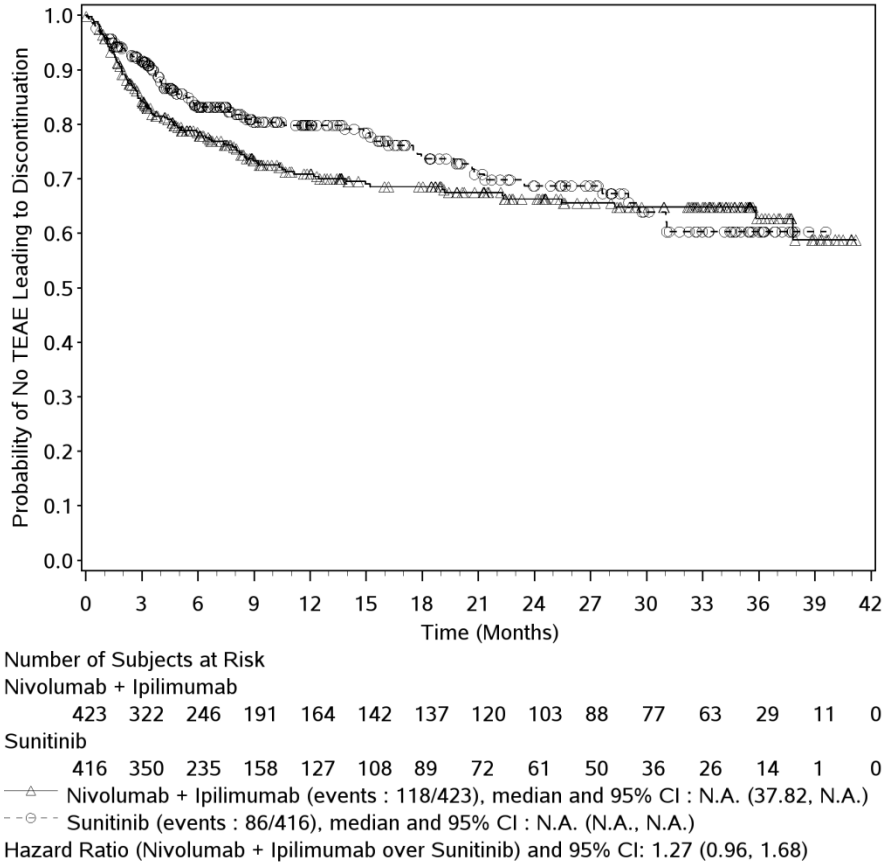


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbrüche wegen UE (Studie CA209-214, Gesamtpopulation)

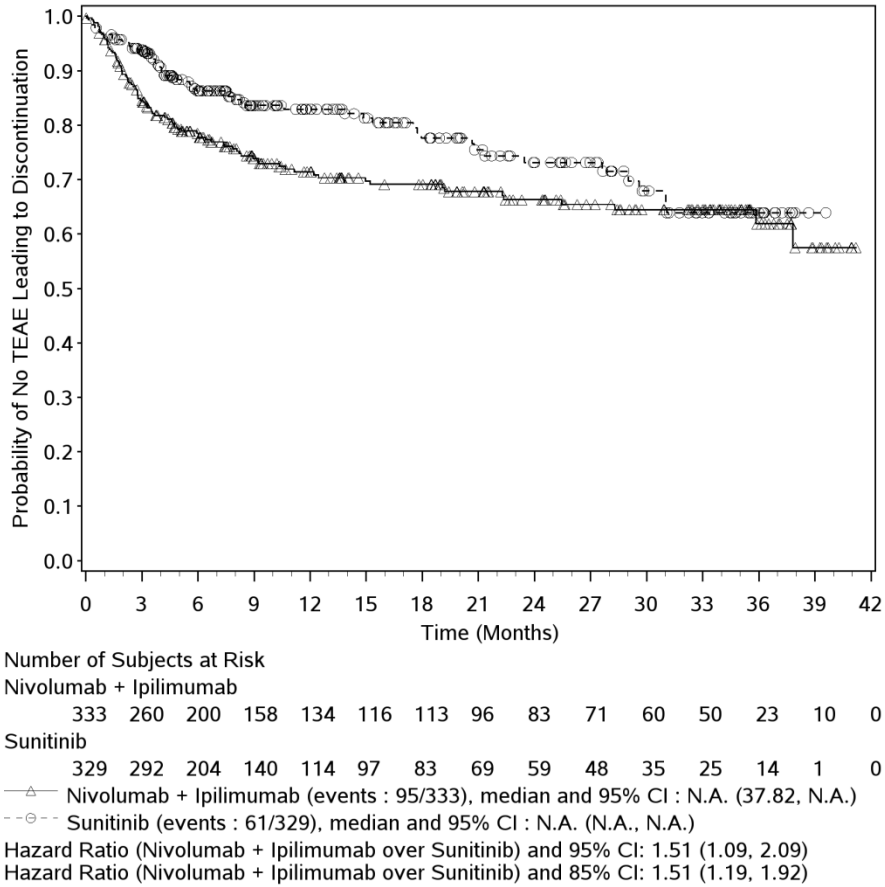


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbrüche wegen UE (Studie CA209-214, Teilpopulation a – Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

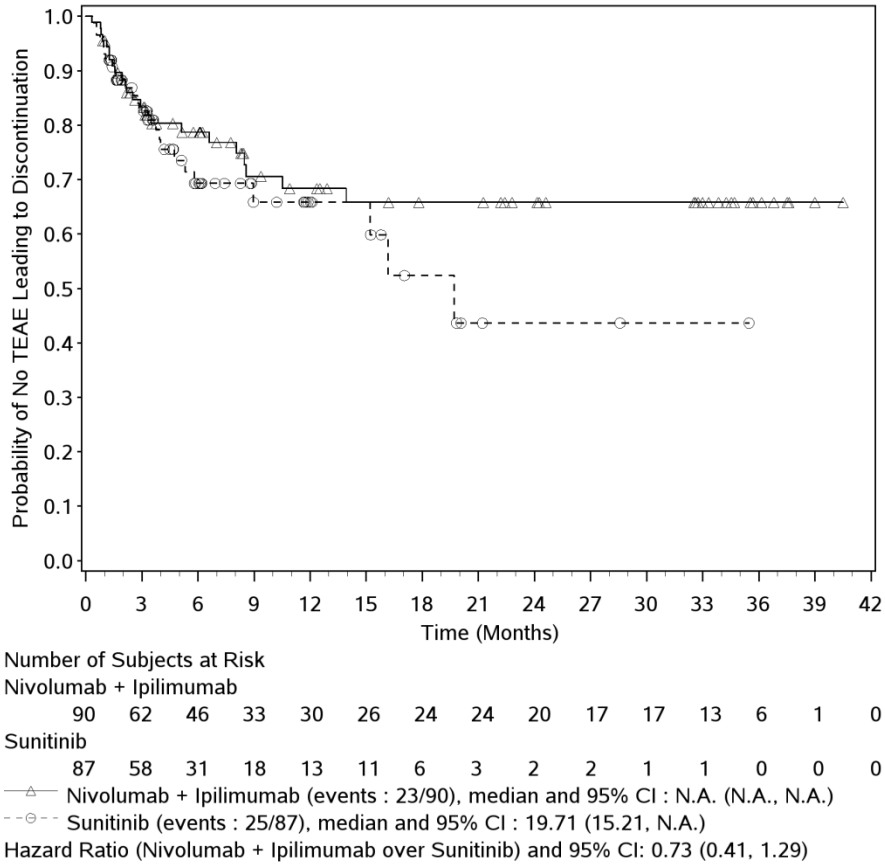


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbrüche wegen UE (Studie CA209-214, Teilpopulation b – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Anhang II: UE Grad 3-4 und UE Grad ≥ 3

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Auswertungen zu schweren UE sowohl unter Berücksichtigung aller UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 als auch UE vom Grad 3-4 (Studie CA209-214, Datenschnitt vom 06.08.2018). Die Auswertung berücksichtigt jeweils die Zeit bis zum ersten aufgetretenen UE unabhängig vom Schweregrad. Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, sind nicht mit berücksichtigt.

Tabelle 1: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (Ergebnisse aus CA209-214)

	Nivolumab+Ipilimumab				**Sunitinib**				**Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib**	
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende[(1)]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(2)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(2)] [95 %-KI]**	**HR[(3)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(4)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)										
UE Grad 3-4	423	315 (74,5)	108 (25,5)	3,55 [2,99; 4,86]	416	336 (80,8)	80 (19,2)	2,10 [1,58; 2,33]	0,639 [0,546; 0,747]	< 0,0001
UE Grad ≥ 3	423	316 (74,7)	107 (25,3)	3,55 [2,89; 4,86]	416	338 (81,3)	78 (18,8)	2,10 [1,58; 2,33]	0,636 [0,544; 0,744]	< 0,0001
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)										
UE Grad 3-4	333	244 (73,3)	89 (26,7)	4,21 [3,06; 5,32]	329	260 (79,0)	69 (21,0)	2,14 [1,91; 2,86]	0,658 [0,551; 0,785]	< 0,0001
UE Grad ≥ 3	333	245 (73,6)	88 (26,4)	4,17 [3,06; 5,19]	329	261 (79,3)	68 (20,7)	2,14 [1,91; 2,83]	0,658 [0,552; 0,784]	< 0,0001

	Nivolumab+Ipilimumab				Sunitinib				Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib	
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende[(1)]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(2)] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(2)] [95 %-KI]**	**HR[(3)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(4)]**
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)										
UE Grad 3-4	90	71 (78,9)	19 (21,1)	2,76 [1,58; 4,86]	87	76 (87,4)	11 (12,6)	1,35 [0,85; 2,10]	0,573 [0,407; 0,806]	0,0013
UE Grad ≥ 3	90	71 (78,9)	19 (21,1)	2,76 [1,58; 4,86]	87	77 (88,5)	10 (11,5)	1,35 [0,85; 2,10]	0,562 [0,400; 0,791]	0,0008

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl behandelte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

(2) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(3) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

(4) Log-rank Test stratifiziert nach IMDC-Score (1-2, 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest) gemäß IVRS

Anhang III: Spezifische UE

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Auswertungen zu spezifischen UE mittels Ereigniszeitanalysen basierend auf der Auswahl des IQWiG für die Studie CA209-214 (Datenschnitt vom 06.08.2018).

Tabelle 2: Zeit bis zum ersten Auftreten eines spezifischen UE (Ergebnisse aus CA209-214)

	Nivolumab+ Ipilimumab		**Sunitinib**		**Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib**
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[(1)] [95 %-KI]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)					
grippeähnliche Erkrankung (PT; UE)	423	38 (9,0)	416	19 (4,6)	1,965 [1,132; 3,411]
Schleimhautentzündung (PT; UE)	423	15 (3,5)	416	119 (28,6)	0,103 [0,060; 0,177]
Schleimhautentzündung (PT; schweres UE [Grad 3–4])	423	1 (0,2)	416	12 (2,9)	0,079 [0,010; 0,606]
Unwohlsein (PT; UE)	423	8 (1,9)	416	24 (5,8)	0,312 [0,140; 0,695]
Ödem (PT; UE)	423	5 (1,2)	416	19 (4,6)	0,248 [0,092; 0,665]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC; UE)	423	302 (71,4)	416	356 (85,6)	0,510 [0,436; 0,598]

	Nivolumab+ Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[(1)] [95 %-KI]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC; schweres UE [Grad 3–4])	423	46 (10,9)	416	76 (18,3)	0,559 [0,387; 0,808]
Diarrhö (PT; SUE)	423	15 (3,5)	416	2 (0,5)	7,262 [1,657; 31,815]
Pruritus (PT; UE)	423	148 (35,0)	416	45 (10,8)	3,743 [2,679; 5,230]
Ausschlag (PT; UE)	423	104 (24,6)	416	65 (15,6)	1,619 [1,185; 2,213]
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom (PT; schweres UE [Grad 3–4])	423	1 (0,2)	416	32 (7,7)	0,029 [0,004; 0,210]
Änderungen der Haarfarbe (PT; UE)	423	0	416	24 (5,8)	N.A.
gelbe Hautfarbe (PT; UE)	423	0	416	35 (8,4)	N.A.
Arthralgie (PT; UE)	423	100 (23,6)	416	60 (14,4)	1,590 [1,152; 2,196]
Myalgie (PT; UE)	423	54 (12,8)	416	26 (6,3)	2,093 [1,309; 3,346]
Pneumonie (PT; schweres UE [Grad 3–4])	423	12 (2,8)	416	5 (1,2)	2,177 [0,764; 6,206]

	Nivolumab+ Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[(1)] [95 %-KI]**
Pneumonitis (PT; SUE)	423	12 (2,8)	416	1 (0,2)	12,897 [1,676; 99,241]
Epistaxis (PT; UE)	423	6 (1,4)	416	55 (13,2)	0,088 [0,038; 0,206]
Hyperglykämie (PT; schweres UE [Grad 3–4])	423	18 (4,3)	416	4 (1,0)	4,204 [1,419; 12,459]
Geschmacksstörung (PT; UE)	423	29 (6,9)	416	133 (32,0)	0,167 [0,111; 0,250]
endokrine Erkrankungen (SOC; schweres UE [Grad 3–4])	423	26 (6,1)	416	1 (0,2)	25,317 [3,431; >99,999]
Hypertonie (PT; schweres UE [Grad 3–4])	423	13 (3,1)	416	69 (16,6)	0,145 [0,078; 0,268]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; schweres UE [Grad 3–4])	423	27 (6,4)	416	63 (15,1)	0,380 [0,241; 0,599]
Stomatitis (PT; UE)	423	22 (5,2)	416	104 (25,0)	0,171 [0,108; 0,272]
Fieber (PT; UE)	423	106 (25,1)	416	65 (15,6)	1,623 [1,191; 2,212]
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums	423	39 (9,2)	416	33 (7,9)	1,094 [0,684; 1,748]

	Nivolumab+ Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[(1)] [95 %-KI]**
(SOC; SUE)					
Hypothyreose (PT; UE)	423	79 (18,7)	416	109 (26,2)	0,656 [0,490; 0,878]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC; UE)	423	31 (7,3)	416	25 (6,0)	1,091 [0,639; 1,862]
Thrombozytopenie (PT; schweres UE [Grad 3–4])	423	2 (0,5)	416	18 (4,3)	0,100 [0,023; 0,434]
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)					
grippeähnliche Erkrankung (PT; UE)	333	34 (10,2)	329	17 (5,2)	1,971 [1,100; 3,530]
Schleimhautentzündung (PT; schweres UE [Grad 3–4])	333	1 (0,3)	329	10 (3,0)	0,095 [0,012; 0,742]
Unwohlsein (PT; UE)	333	8 (2,4)	329	21 (6,4)	0,363 [0,161; 0,820]
Ödem (PT; UE)	333	4 (1,2)	329	18 (5,5)	0,213 [0,072; 0,631]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC; UE)	333	238 (71,5)	329	287 (87,2)	0,476 [0,399; 0,568]

	Nivolumab+ Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[(1)] [95 %-KI]**
Diarrhö (PT; SUE)	333	11 (3,3)	329	2 (0,6)	5,553 [1,230; 25,070]
Pruritus (PT; UE)	333	126 (37,8)	329	38 (11,6)	3,876 [2,695; 5,574]
Ausschlag (PT; UE)	333	88 (26,4)	329	57 (17,3)	1,630 [1,166; 2,278]
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom (PT; schweres UE [Grad 3–4])	333	1 (0,3)	329	25 (7,6)	0,038 [0,005; 0,278]
Änderungen der Haarfarbe (PT; UE)	333	0	329	19 (5,8)	N.A.
gelbe Hautfarbe (PT; UE)	333	0	329	31 (9,4)	N.A.
Arthralgie (PT; UE)	333	84 (25,2)	329	54 (16,4)	1,531 [1,086; 2,160]
Myalgie (PT; UE)	333	51 (15,3)	329	23 (7,0)	2,259 [1,379; 3,699]
Pneumonie (PT; schweres UE [Grad 3–4])	333	10 (3,0)	329	2 (0,6)	4,956 [1,085; 22,641]
Pneumonitis (PT; SUE)	333	11 (3,3)	329	0	N.A.

	Nivolumab+ Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[(1)] [95 %-KI]**
Epistaxis (PT; UE)	333	5 (1,5)	329	46 (14,0)	0,086 [0,034; 0,219]
Hyperglykämie (PT; schweres UE [Grad 3–4])	333	14 (4,2)	329	3 (0,9)	4,533 [1,300; 15,804]
Geschmacksstörung (PT; UE)	333	22 (6,6)	329	109 (33,1)	0,157 [0,099; 0,248]
endokrine Erkrankungen (SOC; schweres UE [Grad 3–4])	333	22 (6,6)	329	1 (0,3)	22,618 [3,048; >99,999]
Hypertonie (PT; schweres UE [Grad 3–4])	333	9 (2,7)	329	58 (17,6)	0,133 [0,066; 0,270]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC; schweres UE [Grad 3–4])	333	14 (4,2)	329	44 (13,4)	0,304 [0,166; 0,554]
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)					
Stomatitis (PT; UE)	90	2 (2,2)	87	15 (17,2)	0,116 [0,026; 0,509]
Fieber (PT; UE)	90	26 (28,9)	87	9 (10,3)	2,806 [1,310; 6,011]
Schleimhautentzündung (PT; UE)	90	1 (1,1)	87	25 (28,7)	0,030 [0,004; 0,224]

	Nivolumab+ Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[(1)] [95 %-KI]**
Epistaxis (PT; UE)	90	1 (1,1)	87	9 (10,3)	0,097 [0,012; 0,770]
Pruritus (PT; UE)	90	22 (24,4)	87	7 (8,0)	3,043 [1,290; 7,176]
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom (PT; schweres UE [Grad 3–4])	90	0	87	7 (8,0)	N.A.
Geschmacksstörung (PT; UE)	90	7 (7,8)	87	24 (27,6)	0,213 [0,091; 0,503]
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums (SOC; SUE)	90	8 (8,9)	87	17 (19,5)	0,345 [0,146; 0,819]
Hypothyreose (PT; UE)	90	5 (5,6)	87	16 (18,4)	0,229 [0,083; 0,634]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC; UE)	90	9 (10,0)	87	2 (2,3)	3,115 [0,651; 14,919]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC; schweres UE [Grad 3–4])	90	7 (7,8)	87	17 (19,5)	0,378 [0,156; 0,915]
Thrombozytopenie (PT; schweres UE [Grad 3–4])	90	0	87	7 (8,0)	N.A.

HR = Hazard Ratio; IMDC = *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; IVRS = *Interactive Voice Response System*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl behandelte Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N.A. = nicht anwendbar bzw, nicht

	Nivolumab+ Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR(1) [95 %-KI]**
erreicht					
(1) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS					

Literaturverzeichnis

1. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. (2007): Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value Health; 10(4):285-93.
2. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE (2002): Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage; 24(6):547-61.
3. Cella D, Hahn EA, Dineen K (2002): Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 11(3):207-21.
4. Webster K, Cella D, Yost K (2003): The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health and quality of life outcomes; 1:79.
5. Yost KJ, Eton DT (2005): Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. Eval Health Prof; 28(2):172-91.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) [Zugriff: 28.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3278/2018-04-05_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-317.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib. [Zugriff: 28.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3291/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. [Zugriff: 28.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf.
9. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes; 5:70.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) [Zugriff: 21.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3784/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411.pdf.
11. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. (1993): The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 11(3):570-9.

12. Luckett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, et al. (2011): Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology; 22(10):2179-90.

13. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al. (2006): Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). J Support Oncol; 4(4):191-9.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axitinib. [Zugriff: 29.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom). [Zugriff: 29.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4326/2017-04-20_AM-RL-XII_Cabozantinib-D-263-TrG.pdf.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Cabozantinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 20.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2134/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-317.pdf.

5.2 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	03.Juni.2019
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) Vorgangsnummer 2019-02-15-D-439 in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®) Vorgangsnummer 2019-02-15-D-440 Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA *Erstlinienbhandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil* Diese Stellungnahme bezieht sich auf beide Wirkstoffe.
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“) hat in der Vergangenheit in mehreren Beratungsanträgen (1, 2) und Stellungnahmen (3, 4) darauf hingewiesen, dass die Einschränkung der zVT auf Temsirolimus für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil weder dem Stand der medizinischen Wissenschaft noch der Versorgungspraxis in Deutschland entspricht und Sunitinib mindestens als zusätzliche zVT berücksichtigt werden sollte. Roche begrüßt in diesem Zusammenhang ausdrücklich, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms für die Hochrisiko-Patient(inn)en angepasst hat und Sunitinib als zVT akzeptiert.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
71, 5-25	Anmerkung: Darstellung und Akzeptanz von FKSI-15/-19 Im vorliegenden Nutzendossier nach § 35a SGB V zur Wirkstoffkombination Nivolumab + Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil erhebt der pU mittels FKSI-19 die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (5). In der Dossierbewertung A19-11 und A19-12 vom 13.05.2019 zur Wirkstoffkombination Nivolumab + Ipilimumab schließt das IQWiG die Responder-Analysen (FKSI-15/19) zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus, da diese „nicht geeignet (sind) das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden“ (5). Das IQWIG folgt daher nicht der Einschätzung des pU für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches anhand des FKSI-15 einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib erhebt. **Die Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“) möchte dies**	**Zu „**Anmerkung: Darstellung und Akzeptanz von FKSI-15/-19**“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Lebensqualität</u> […] Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	folgendermaßen kommentieren: Roche ist abweichend vom IQWiG der Auffassung, dass der pU auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten vorlegt, die für die Gesamtbewertung herangezogen werden sollten. Der FSKI-19 wird für Patienten mit Nierenzellkarzinom verwendet (6). Zur minimalen klinisch relevanten Differenz und Veränderungssensitivität des FKSI-19 liegen keine Informationen vor. Der FKSI-15 wurde bereits als primärer patientenberichteter Endpunkt in klinischen Studien für Sorafenib (7) und Sunitinib (8) erhoben. Der aus dem FKSI-15 durch ein Expertenpanel extrahierte FKSI-DRS (9) mit neun symptombezogenen Fragen wurde ebenfalls auf Zuverlässigkeit und Validität geprüft (10). Die Einzelkomponenten FKSI-15 und FKSI-DRS des FKSI-19-Fragebogens sind validiert und somit geeignet, im Rahmen der Nutzenbewertung die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die sich aus der Abfrage in den Teilbereichen psychisches, physisches, funktionales und soziales Wohlbefinden ergibt, zu beurteilen. Für den FKSI-DRS beträgt die validierte MID 2-3 Punkte (9, 11); für den FKSI-15 beträgt die validierte MID 3-5 Punkte (10). Die vier zusätzlichen Fragen im FKSI-19 zur Erfassung der Lebensqualität beeinträchtigen grundsätzlich die Validität und Reliabilität der validierten Instrumente FKSI-15 und FKSI-DRS nicht. Die vier zusätzlichen Fragen des FKSI-19 sind gezielt für die	Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen. […] *(siehe S. 11 und 12 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Lebensqualität</u> […] Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	umfassendere Erfassung der für den Patienten relevanten Krankheits- und Therapiefolgen unter Einschluss einer ausdrücklichen Frage nach der Lebensqualität (die im Übrigen der Frage 30 des allgemein anerkannten EORTC-QLQ-C30 entspricht) ergänzt worden (12). Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den FKSI-19 und die zusätzliche Darstellung der Ergebnisse der validierten Fragebögen FKSI-15 sowie FKSI-DRS erscheint sinnvoll, um eine umfassende patientenorientierte Bewertung zu erhalten. ➔ Mit FKSI-Fragebögen liegt für die Messung von patientenrelevanten Endpunkten ein etabliertes und geeignetes Messinstrument zur Bestimmung des patientenrelevanten Zusatznutzens in den Domänen Morbidität und Lebensqualität vor. Im Beratungsgespräch vom 21.5.2015 (Beratungsanforderung 2015-B-029) wurde folgende Aussage vom G-BA getroffen: „Die Messinstrument(e ...,) FKSI-19 (sind) ist prinzipiell geeignet, um patientenrelevante Effekte in den Domänen Morbidität und Lebensqualität zu erfassen." Vorgeschlagene Änderung: Roche ist der Auffassung, dass die Responderanalysen des FKSI-15, mit validierter MID von 3-5 Punkten, ebenso wie der gesamte FKSI-19 für die Domänen	krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen. […] *(siehe S. 17 der TG)*

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität anerkannt werden sollten.	

Referenzen

1. Roche Pharma AG. Anforderungsformular-Beratungsantrag (WO29637)_20150521.

2. Roche Pharma AG. Anforderungsformular-Beratungsantrag (WO29074, WO29637)_20180502.

3. Roche Pharma AG. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Tivozanib_20180222.

4. Roche Pharma AG. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Cabozantinib_20181005.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A19-11 - Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0.

6. Rao D, Butt Z, Rosenbloom S, Robinson D, Roenn J von, 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):291–8.

7. Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: Results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. American Journal of Clinical Oncology 2007; 30(3):220–7.

8. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: Results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2008; 26(22):3763–9.

9. 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):285–93.

10. 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):191–9.

11. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Phase III (AXIS) trial. Br J Cancer 2013; 108(8):1571–8.

12. 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):429–37.

5.3 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	5. Juni 2019
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Nierenzellkarzinom), Nr. 767, A19-12, Version 1.0, Stand: 13.05.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nierenzellkarzinome (RCC) machen 90 % der Nierentumore bei Erwachsenen aus, davon sind 70 % klarzellige RCC (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren für Männer und 72 Jahren für Frauen. Die Prognose ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 53 % bei Patienten mit Stadium III nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) relativ gut. Im Stadium IV fällt die relative 5-Jahres-Überlebensrate auf 18 % (1). Ipilimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der an ein Antigen aktivierter zytotoxischer T-Lymphozyten bindet (Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 = CTL-4). Diese Bindung verstärkt die T-Zell-vermittelte Immunantwort, die zum Tod der Tumorzellen führen soll (2;3). Ipilimumab wurde erstmals im Jahr 2011 zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, zugelassen Nach mehreren Zulassungserweiterungen wurde Ipilimumab 2019 in Kombination mit Nivolumab für die „Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil“ zugelassen (2). In der vorliegenden Stellungnahme soll Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab in der dieser Indikation beurteilt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. 3</td><td>
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ipilimumab + Nivolumab
<table>
<tr><th>Fragestellung</th><th>Anwendungsgebiet</th><th>zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA[a]</th></tr>
<tr><td>1</td><td>erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (1−2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)</td><td>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib</td></tr>
<tr><td>2</td><td>erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)</td><td>Temsirolimus oder Sunitinib</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</td></tr>
</table>
Die vom G-BA vorgegebenen ZVT Sunitinib oder Pazopanib für die Patientengruppe mit intermediärem Risiko sowie Temsirolimus oder Sunitinib für Patienten mit ungünstigem Risiko sind für die AkdÄ nachvollziehbar. Sie entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Deutschen Krebshilfe (4).
</td><td>
Zu „<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

[…]

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

[…]

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegen systematische Übersichtsarbeiten und Empfehlungen aus Leitlinien vor. Basierend auf diesen kommen Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib oder Temsirolimus als Therapieoptionen in Betracht.

In der vorliegenden Evidenz wurden Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib und Temsirolimus größtenteils gegenüber der Monotherapie mit Interferon-alpha untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Monotherapie mit Interferon-alpha Nachteile in der Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen aufweist. Entsprechend hat die Monotherapie mit Interferon-alpha nach der Etablierung der oben genannten Therapien für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms keine Bedeutung mehr.

In den Leitlinien wird anhand von Risikoscores (Motzer/
</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht der AkdÄ wäre ein dreiarmiger Vergleich von Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab und Sunitinib aussagekräftiger gewesen. Die gewählte Kombination lässt die Frage unbeantwortet, ob die zusätzliche Gabe von Ipilimumab zu einer Verbesserung der Wirksamkeit der Immuntherapie führt. Daten zu diesem Vergleich liegen bisher nicht vor. Im März 2019 hat nun der pU eine Phase-3b-Studie begonnen, in der Ipilimumab + Nivolumab vs. Nivolumab-Monotherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil verglichen wird (5).	MSKCC[2]-Score oder IMDC[3]-Score) zwischen Patienten mit niedrigem/mittlerem und hohem Risiko unterschieden. Der IMDC-Score stimmt in vier der sechs enthaltenden Risikofaktoren mit dem Motzer/ MSKCC-Score überein und wurde unter Berücksichtigung der Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)-basierten Therapien entwickelt[4]. Da die benannten Therapieoptionen TKI umfassen, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Nivolumab in zwei Patientengruppen in Bezug auf das Risiko entsprechend dem IMDC-Score (IMDC-Score 1-2 und IMDC-Score ≥ 3) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. In den pivotalen Studien zu den Therapien Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib und Sunitinib wurden hauptsächlich Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko in die Studien eingeschlossen. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz für keine der drei genannten Therapien ableiten. Daher stellen die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha, eine Monotherapie mit Pazopanib oder eine Monotherapie mit Sunitinib gleichermaßen eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mittlerem Risiko (intermediäres Risikoprofil) nach IMDC-Kriterien (IMDC-Score 1-2) dar. Für Patienten mit hohem Risiko (ungünstiges Risikoprofil, IMDC-Score ≥ 3) werden auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz sowohl Temsirolimus als auch Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Systematische

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temsirolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor. Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie und die spanische SEOM/SOGUG-Leitlinie empfehlen für diese Patientengruppe in erster Linie den Einsatz von Temsirolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an. Die Empfehlung basiert auf einer Phase III-Studie, in welcher Patienten mit hohem Risiko untersucht wurden und für die Temsirolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte. Die Risikostratifizierung basierte hier jedoch auf den fünf MSKCC-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der anhand dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, die nach den IMDC-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist jedoch unklar. Die Leitlinie der „European Association of Urology“ (EAU) und der „Cancer Care Ontario“ (CCO benennen Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption neben Temsirolimus für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko. Unterstützend dazu liegt für Sunitinib zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt werden und in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. Eine Präferenz für Temsirolimus oder Sunitinib lässt sich insgesamt nicht ableiten, sodass beide Behandlungsoptionen als

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gleichermaßen zweckmäßig zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) erachtet werden. Im August 2017 wurde der Wirkstoff Tivozanib unter anderem für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Tivozanib sowohl für Patienten mit günstiger und intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2) als auch für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da keine bzw. keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss des G-BA vom 19. April 2018). Daher kommt Tivozanib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Für das im Mai 2018 neu zugelassene Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Cabozantinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit mittlerem (IMDC-Score 1-2) oder hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2018 keinen Zusatznutzen festgestellt, da anhand der vorliegenden Studienergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib gezeigt werden konnten. Daher kommt Cabozantinib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit intermediärem als

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		auch mit ungünstigem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den Leitlinien Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien bezüglich des Wirkstoffes Sunitinib in Abhängigkeit vom IMDC-Score (IMDC-Score 1-2 und IMDC-Score ≥ 3) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten. [2] Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [3] International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium [4] Heng, D.Y., 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): p. 141-8. […] *(siehe S. 5 und 6 der TG)* […] 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Begründung:

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[…] Daten zum Beitrag der Einzelkomponenten der Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab wurden in der Studie CheckMate 214 nicht erhoben, weshalb von einigen Mitgliedern des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in Bezug auf die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zulassungserweiterung eine divergente Position formuliert wurde[6]. Vor diesem Hintergrund ist der pharmazeutische Unternehmer laut EMA verpflichtet, eine Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study, PAES) durchzuführen. Diese soll den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie in der vorliegenden Indikation weiter aufklären. [6] EMA. CHMP assessment report: OPDIVO/ YERVOY, 15. November 2018. *(siehe S. 8 der TG)*
IQWiG Dossier-bewertung S. 4	**<u>Eingeschlossene Studien</u>** In das Verfahren wurde die zulassungsrelevante Studie CheckMate 214 eingeschlossen, eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Ipilimumab + Nivolumab gegen Sunitinib (6). In die Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit unvorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem RCC im Stadium IV nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeschlossen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≥ 70 %). Weitere Einschlusskriterien waren messbare Läsionen nach	**Zu „<u>Eingeschlossene Studien</u>“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Begründung: […] Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ipilimumab legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CheckMate 214 (CA209-214) vor.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	RECIST (Version 1.1). Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem RCC, mit aktiven Hirnmetastasen, Autoimmunerkrankungen sowie immunsuppressiver Behandlung wurden ausgeschlossen. Patienten wurden unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurden Patientinnen und Patienten entsprechend ihrem Risiko gemäß International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (7) eingestuft und dementsprechend unterschieden zwischen intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (= Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung) und günstigem Risikoprofil. Danach galt das Risikoprofil der Patienten, die ≥ 1 der prognostischen Faktoren des IMDC-Score aufwiesen, als intermediär/ungünstig (Karnofsky-Index ≤ 70 %, < 1 Jahr zwischen der Diagnose und Randomisierung, Hämoglobin unterhalb des unteren Normwertes, Kalzium (korrigierter Wert) oberhalb des unteren Normwertes, absolute Neutrophilenzahl über Normwert, absolute Thrombozytenzahlen über Normwert). Insgesamt wurden nach Randomisierung 550 Patienten im Arm mit Ipilimumab + Nivolumab und 546 im Arm mit Sunitinib der Studie randomisiert zugeteilt Es erfolgte eine Stratifizierung nach Region (USA vs. Kanada; Westeuropa, Nordeuropa vs. Rest der Welt) und nach IMDC-Score-Prognosegruppe (günstig: kein Risikofaktor; intermediär 1–2 Faktoren; ungünstig 3–6 Faktoren). Der pU betrachtet die Patientenpopulation mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil gemeinsam. Der G-BA hat dagegen daraus für die Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen gebildet (Fragestellungen 1 und 2). *Die AkdÄ stimmt der Festlegung des G-BA zu.*	In die Studie wurden Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom in Stadium IV (Klassifikation gemäß AJCC[5]) eingeschlossen. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von ihrem Risikoprofil gemäß IMDC-Score. Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom oder mit Karnofsky-Index < 70 % waren nicht von der Studienpopulation umfasst. Es wurden 1096 Studienteilnehmer in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Ipilimumab + Nivolumab, 550 Patienten) oder dem Kontroll-Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib (546 Patienten) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Region und dem IMDC-Score zu Studienbeginn (günstig vs. intermediär vs. ungünstig, definiert als Vorliegen von 0 vs. 1 bis 2 vs. 3 bis 6 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score). In Bezug auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil wurden hinsichtlich des intermediären Risikoprofils 334 Patienten dem Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 333 Patienten dem Sunitinib-Arm zugeordnet. Die Anzahl der Studienteilnehmer mit ungünstigem Risikoprofil umfasste 91 Patienten im Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 89 Patienten im Sunitinib-Arm. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug im Ipilimumab + Nivolumab-Arm 61 Jahre und im Sunitinib-Arm 60 Jahre. [5] American Joint Committee on Cancer

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dosierung In einer Induktionsphase über zwölf Wochen erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe der Studie alle drei Wochen 3 mg/kg Körpergewicht (KG) Nivolumab (intravenös (i. v.) über 60 Minuten) in Kombination mit 1 mg/kg KG Ipilimumab (i. v. über 30 Minuten). In der Erhaltungsphase wurde 3 mg/kg KG Nivolumab (i. v. über 60 Minuten) alle zwei Wochen verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt im Rahmen des Sechs-Wochen-Zyklus täglich 50 mg Sunitinib peroral über vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Einnahmepause. Das verwendete Dosierungsschema der Nivolumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase der Zulassungsstudie CheckMate 214 weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab (8). Das IQWiG sieht in seiner Bewertung in der Abweichung vom Dosierungsschema keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte. Zudem hat der pU bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Änderung der zugelassenen Dosierung beantragt. Auch für das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA sind im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit die Dosierungsschemata in der vorliegenden Indikation vergleichbar. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.*	[…] *(siehe S. 7 der TG)* **Zu „Dosierung“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Begründung: […] Laut des pharmazeutischen Unternehmers wurde parallel zum Verfahren der Indikationserweiterung für Ipilimumab + Nivolumab für die Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eine Änderung der zugelassenen Dosierung von Nivolumab bei der europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) beantragt. Nach Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (nicht abhängig bzw. abhängig vom Körpergewicht) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit in der vorliegenden Indikation vergleichbar, weshalb die gewichtsunabhängige Dosierung von Nivolumab in der Erhaltungs- bzw. Monotherapie-Phase von der EMA auch für diese neue Indikation übernommen und abschließend genehmigt wurde. […] *(siehe S. 7 und 8 der TG)*

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. 23–33, 43–49	**<u>Eingeschlossene Endpunkte</u>** Koprimäre Endpunkte der Studie sind Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrate (ORR). Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (patient-reported outcomes) sowie Nebenwirkungen. *Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu.* Nachfolgend werden die relevanten Ergebnisse in den beiden Therapiearmen Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib und deren Bewertung durch das IQWiG beschrieben. **Mortalität (OS)** <u>Fragestellung 1</u> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 37,1 % vs. 47,7 %; Hazard Ratio (HR) 0,70 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,55–0,88); p = 0,003 Das IQWiG sieht für den Endpunkt OS einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination von Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib und leitet daraus einen Hinweis für einen Zusatznutzen für Ipilimumab + Nivolumab ab. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu. Der Vorteil für das OS blieb auch nach einem – durch ein spätes Amendment zugelassenen Cross-over von Patienten aus dem Sunitinib-Arm in den Ipilimumab + Nivolumab-Arm bestehen.*	**Zu „<u>Eingeschlossene Endpunkte</u>** **Mortalität (OS)“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Begründung: […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> <u>Mortalität</u> *Gesamtüberleben* Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. 69; Dossier pU Modul 4J S. 93–96	<u>Fragestellung 2</u> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 63,7 % vs. 76,4 %; HR 0,58 (95 % CI 0,41–0,83); p = 0,003 Das IQWiG sieht für den Endpunkt OS einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination von Ipilimumab + Nivolumab vs. Suntinib und leitet daraus einen Hinweis für einen Zusatznutzen für Ipilimumab + Nivolumab ab. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* **Morbidität** Zusätzlich zu den Daten zum OS stellt der pU Ergebnisse zum PFS und zur ORR dar. Er stützt darauf zwar nicht seine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt OS, weist bei der Beschreibung des Zusatznutzens aber auf die Ergebnisse dieser Endpunkte hin, die die Robustheit des Effektes beim OS bestätigen sollen (9). Die beiden Endpunkte basieren auf radiologischen Verfahren unter Verwendung der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Version 1.1). Die Beurteilung der Progression erfolgt daher maßgeblich über bildgebende Verfahren (IRRC, Independent Radiology Review Committee) und der Bestätigung durch den Prüfarzt und nicht über von dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Die Endpunkte werden vom IQWiG nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Selbst bei Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Daten zum PFS können diese nach Auffassung der AkdÄ nicht die Robustheit des Effekts beim OS bestätigen. Diese zeigen, dass das PFS sowohl bei den Patienten mit intermediärem als auch mit ungünstigem	einer Behandlung mit Sunitinib zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ration (HR): 0,70 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,55; 0,88]; p-Wert: 0,003). Es traten 124 Ereignisse (37,1 %) im Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 159 Ereignisse (47,7 %) im Sunitinib-Arm auf. Im Interventionsarm wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben steht noch aus und ist nach insgesamt 639 Todesfällen geplant. Auf Basis der Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch die Merkmale „Alter“ und „PD-L1-Status“. In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Alter“ zeigt sich hierbei zwischen den Behandlungsarmen nur für Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Für Patienten ≥ 65 Jahre liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontroll-Arm vor. Bei separater Betrachtung des Einflusses des Merkmals „PD-L1-Status“ (</≥ 1 %, </≥ 5 %, </≥ 10 %) auf das Gesamtüberleben zeigen sich jeweils nur bei den Subgruppen mit höherem PD-L1-Level (≥ 1 %, ≥ 5 %, ≥ 10 %) statistisch signifikante Vorteile für Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib. Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der Subgruppenanalysen zum Merkmal „Alter“ und „PD-L1-Status“

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4J S. 93–96 Dossier pU Modul 4J S. 97–99	Risikoprofil den Wert Null erreicht (nach 30 bzw. 33 Monaten) (siehe Dossier pU, Modul 4 J, S. 96). Eine Langzeitremission oder eine Heilung und daraus resultierend eine Verbesserung des OS sind somit nicht zu erwarten. <u>PFS</u> <u>Fragestellung 1</u> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 60,5 % vs. 69,1 %; HR 0,89 (95 % CI 0,73–1,08); p = 0,231 <u>Fragestellung 2</u> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 71,4 % vs. 89,9 %; HR 0,53 (95 % CI 0,37–0,75); p = 0,0002 <u>ORR</u> <u>Fragestellung 1</u> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 41,6 % vs. 29,7 %; RR 1,40 (95 % CI 1,14–1,72); p = 0,0014 <u>Fragestellung 2</u> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 41,8 % vs. 14,6 %; RR 2,86 (95 % CI 1,64–4,99); p < 0,0001 <u>Symptomatik: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease-related Symptoms (FKSI-DRS)</u> <u>Fragestellung 1</u> • Mittlere Änderung im Studienverlauf Mittelwert (MW) (Ipilimumab +	wird im vorliegenden Fall trotz der beobachteten Effekte nicht vorgenommen. Hierbei findet Berücksichtigung, dass hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „PD-L1-Status“ Unsicherheiten bezüglich eines möglichen Grenzwertes verbleiben, darüber hinaus wegen der zeitlichen Dynamik sowie der heterogenen Verteilung der PD-L1-Expression während des Krankheitsverlaufes. Ferner zeigt sich sowohl hinsichtlich des Merkmals „Alter“ als auch „PD-L1-Status“ keine Konsistenz der beim Gesamtüberleben beobachteten Effekte über weitere Endpunkte hinweg. Insgesamt wird daher der Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Population bewertet. Es wird durch die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab gegenüber Sunitinib eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht. *(siehe S. 9 der TG)* […] <u>Gesamtbewertung</u> […] Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber Sunitinib zu einem statistisch signifikanten,

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nivolumab vs. Sunitinib): 2,53 vs. 1,50; Mittelwertdifferenz (MD) 1,03 (95 % CI 0,58–1,47); p < 0,001 Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Um die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 % CI der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials für das IQWiG ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS). *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* <u>Fragestellung 2</u> • Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 3,52 vs. 2,70; MD 0,82 (95 % CI –0,30 bis 1,94); p = 0,149 Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) wird die Mittelwertdifferenz (MD) aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* <u>Gesundheitszustand: European Quality of Life Questionnaire – 5</u>	deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben. Unsicherheiten bezüglich des beobachteten Effektes auf das Gesamtüberleben bestehen aufgrund von Effektmodifikationen durch die Merkmale „PD-L1-Status“ und „Alter“. […] *(siehe S. 14 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Mortalität</u> *Gesamtüberleben* Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (HR: 0,58 95%-KI [0,41; 0,83]; p-Wert: 0,003). Die mediane Überlebenszeit wurde durch die Behandlung mit Ipilimumab + Nivolumab (21,45 Monate) gegenüber Sunitinib (9,72 Monate) um 11,73 Monte in relevantem Umfang verlängert. Die Kombinationstherapie bestehend aus Ipilimumab und Nivolumab führt gegenüber Sunitinib somit zu einer deutlichen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dimensions (EQ-5D VAS) Fragestellung 1 • Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 5,82 vs. 1,77; MD 4,06 (95 % CI 1,53–6,58); p = 0,002 Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Das 95 % CI der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* Fragestellung 2 • Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 7,32 vs. 7,35; MD 1,31 (95 % CI –3,58 bis 6,20); p = 0,598 Das IQWiG sieht für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), erhoben anhand des generischen European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens und der dazugehörigen visuellen Analogskala (EQ-VAS), keinen statistisch signifikanten Vorteil zwischen den Behandlungsarmen. Daraus leitet sich kein	Verbesserung des Gesamtüberlebens. *(siehe S. 15 der TG)* […] Gesamtbewertung […] Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber Sunitinib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die mediane Verlängerung um 11,73 Monaten wird als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt. […] *(siehe S. 19 der TG)* **Zu „Eingeschlossene Endpunkte** **Morbidität** PFS**“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab vs. Suntinib ab, ein Zusatznutzen ist somit für das IQWiG nicht belegt. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)</u> <u>Fragestellung 1</u> • Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 5,43 vs. 1,78; MD 3,64 (95 % CI 2,05–5,24); p < 0,001 Es zeigt sich für den Gesamtscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Hierbei liegt das 95 % CI der SMD (Hedges' g) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für das IQWiG unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G-Gesamtscore). *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* <u>Fragestellung 2</u> • Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 3,57 vs. 3,59; MD 2,00 (95 % CI –1,74 bis 5,73); p = 0,293 Das IQWiG sieht für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G-Gesamtscore) keinen statistisch signifikanten Vorteil zwischen den Behandlungsarmen. Daraus leitet sich kein	[…] <u>Morbidität</u> […] *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Der Endpunkt PFS ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1), oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Ergebnisse aus der zweiten geplanten Interimsanalyse vom 6. August 2018 basieren auf den Angaben gemäß des Prüfarztes. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab (HR: 0,816 95 %-KI [0,685; 0,972]; p-Wert: 0,0217). Hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Ereignis zeigt sich eine absolute Differenz von 0,23 Monaten (8,18 Monate vs. 8,41 Monate). Der Anteil der Patienten mit Ereignis war im Sunitinib-Arm (81,7 %) höher als im Interventionsarm (71,6 %). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib ab, ein Zusatznutzen ist somit für das IQWiG nicht belegt. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* **Nebenwirkungen** <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u> <u>Fragestellung 1</u> • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 57,7 % vs. 44,1 %; HR 1,38 (95 % CI 1,11–1,71); p = 0,004 Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt SUE zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, dessen Ausmaß gering ist. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* <u>Fragestellung 2</u> • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 66,7 % vs. 65,5 %; HR 0,89 (95 % CI 0,62–1,29); p = 0,551 Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib und ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.*	Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. *(siehe S. 9 und 10 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Morbidität</u> […] *Progressionsfreies Überleben (PFS)* Der Endpunkt PFS ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Ergebnisse aus der zweiten geplanten Interimsanalyse vom 6. August 2018

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) Fragestellung 1 • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 73,3 % vs. 79,0 %; Relatives Risiko (RR) 0,93 (95 % CI 0,85–1,01); p = 0,084 Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* Fragestellung 2 • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 78,9 % vs. 87,4 %; RR 0,90 (95 % CI 0,79–1,03); p = 0,142 Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt schwere UE zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib und ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* Abbruch wegen UE Fragestellung 1 • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib):	basieren auf den Angaben gemäß des Prüfarztes. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab (HR: 0,599 95 %-KI [0,433; 0,829]; p-Wert: 0,0018). Gegenüber Sunitinib wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis um 1,99 Monate verlängert (6,26 Monate vs. 4,27 Monate). Auch der Anteil der Patienten mit Ereignis war im Sunitinib-Arm mit 94,4 % höher als im Interventionsarm mit 80,2 %. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. *(siehe S. 15 der TG)* **Zu „Eingeschlossene Endpunkte** **Morbidität** Symptomatik: Functional Assessment of Cancer Therapy –

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	28,5 % vs. 18,5 %; HR 1,51 (95 % CI 1,09–2,09); p = 0,012 Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, dessen Ausmaß gering ist. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* <u>Fragestellung 2</u> • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 25,6 % vs. 28,7 %; HR 0,73 (95 % CI 0,41–1,29); p = 0,272 Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* <u>Immunvermittelte UE</u> <u>Fragestellung 1 + Fragestellung 2</u> • Keine verwertbaren Daten. <u>Spezifische UE</u> <u>Fragestellung 1</u> • Schleimhautentzündung (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4)	<u>Kidney Symptom Index – Disease-related Symptoms (FKSI-DRS)</u> <u>Gesundheitszustand: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D VAS)</u> <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)</u>**“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Morbidität</u> […] *Symptomatik (FKSI-DRS)* Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. In der Studie CheckMate 214 war nicht die Auswertung des FKSI-15, sondern des FKSI-19 präspezifiziert. Der FKSI-19 stellt eine um vier Fragen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 0,3 % vs. 3,0 %; RR 0,10 (95 % CI 0,01–0,77); p = 0,006 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 0,3 % vs. 7,6 %; RR 0,04 (95 % CI 0,01–0,29); p > 0,001 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß erheblich. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Pneumonie (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 3,0 % vs. 0,6 %; RR 4,94 (95 % CI 1,09–22,37); p = 0,022 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß gering. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Pneumonitis (schwerwiegendes UE) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 3,3 % vs. 0,0%; RR 22,72 (95 % CI 1,34–384,05); p < 0,001 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Hyperglykämie (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab + vs. Sunitinib): 4,2 % vs. 0,9 %; RR 4,61 (95 % CI 1,34–15,89); p < 0,007	erweiterte Version des FKSI-15 dar, wobei die Kriterien zur Auswahl der zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items nicht untersucht wurde. In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die primären Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zum FKS-DRS in Form der Mittelwertdifferenz (MD) aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) herangezogen. Auf der Grundlage der Mittelwertdifferenz zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik für Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib (MD: 1,03 95 %-KI [0,58; 1,47]; p-Wert: < 0,001). Die Verbesserung der Symptomatik unter der Therapie von Ipilimumab + Nivolumab ist als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) vollständig oberhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden darüber hinaus Sensitivitätsanalysen in Form von Responderanalysen mit einer Minimal Important Difference (MID) von ≥ 2 bzw. ≥ 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist und die Auswertung des FKSI-15

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. 7	IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Endokrine Erkrankungen (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 6,6 % vs. 0,3 %; RR 21,74 (95 % CI 2,95–160,32); p < 0,001 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß erheblich. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Hypertonie (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 2,7 % vs. 17,6 %; RR 0,15 (95 % CI 0,08–0,30); p < 0,001 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß erheblich. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 4,2 % vs. 13,4 %; RR 0,31 (95 % CI 0,18–0,56); p < 0,001 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß erheblich. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* Insgesamt liegen Anhaltspunkte vor sowohl für einen geringeren als auch für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, dessen Ausmaß gering bis erheblich ist. Für einzelne spezifische UE wurden Hinweise auf einen geringeren oder höheren Schaden abgeleitet.	bzw. FKS-DRS nicht präspezifiziert war. *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[7]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„In der Gesamtschau sind diese Vorteile und Nachteile von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bei Nebenwirkungen ausgewogen. Es ergibt sich daher [für das IQWiG] für die Nebenwirkungen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt." *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* <u>Fragestellung 2</u> • Fieber (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 28,9 % vs. 10,3 %; RR 2,79 (95 % CI 1,39–5,61); p = 0,002 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Pruritus (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 24,4 % vs. 8,0 %; RR 3,04 (95 % CI 1,37–6,75); p = 0,003 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 0,0 % vs. 8,0 %; RR keine Angabe (k. A.); p = 0,007 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	herangezogen. Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab. Die beobachteten Unterschiede sind jedoch nicht als klinisch Relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab ein Vorteil gegenüber Sunitinib aufgrund einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik der Patienten. [7] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(schwerwiegendes UE) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 8,9 % vs. 19,5 %; RR 0,45 (95 % CI 0,21–0,999); p = 0,044 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß gering. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 10,0 % vs. 2,3 %; RR k. A.; p = 0,036 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 7,8 % vs. 19,5 %; RR 0,40 (95 % CI 0,17–0,91); p = 0,024 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß gering. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* • Thrombozytopenie (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 0,0 % vs. 8,0 %; RR k. A.; p = 0,007 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.* Für die Endpunkte Stomatitis, Schleimhautentzündung, Epistaxis, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Geschmacksstörung, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums,	*(siehe S. 10 und 11 der TG)* <u>Lebensqualität</u> *FACT-G* Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen. Für den FACT-G Gesamtscore liegt auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib vor, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht (MD: 3,64 95 %-KI [2,05; 5,24]; p-Wert: < 0,001). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Thrombozytopenie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib. Daraus leitet das IQWiG für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ab. Bei den Endpunkten Fieber, Pruritus und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib vor. Daraus leitet das IQWiG für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ab. *Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.*	Mittelwertdifferenz (Hedges'g) vollständig oberhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen. Zusammenfassend zeigt sich somit für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ein Vorteil aufgrund der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *(siehe S. 11 und 12 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem</u>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) […] Morbidität […] *Symptomatik (FKSI-DRS)* Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. In der Studie CheckMate 214 war nicht die Auswertung des FKSI-15, sondern des FKSI-19 präspezifiziert. Der FKSI-19 stellt eine um vier Fragen erweiterte Version des FKSI-15 dar, wobei die Kriterien zur Auswahl der zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items nicht untersucht wurde. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die primären Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zum FKS-DRS in Form der Mittelwertdifferenz aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) herangezogen. Für die Mittelwertdifferenz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden darüber hinaus Sensitivitätsanalysen in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 2 bzw. ≥ 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist und die Auswertung des FKSI-15 bzw. FKS-DRS nicht präspezifiziert war. *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[7]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch,

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen herangezogen. Hierbei zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab weder Vorteile noch Nachteile im Vergleich zu

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Sunitinib. *(siehe S. 15 und 16 der TG)* <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen. Für den FACT-G Gesamtscore zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen. Zusammenfassend zeigen sich für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib weder Vor- noch Nachteile in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *(siehe S. 16 und 17 der TG)* **Zu „<u>Eingeschlossene Endpunkte</u>** **Nebenwirkungen** <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u> <u>Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)</u> <u>Abbruch wegen UE</u> <u>Immunvermittelte UE</u> <u>Spezifische UE</u>**“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […]

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) […] Nebenwirkungen […] *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)* Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Ipilimumab + Nivolumab (HR: 1,38 95 %-KI [1,11; 1,71]; p-Wert: 0,004). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SUE liegt im Interventionsarm bei 9,13 Monaten und in dem Kontrollarm bei 20,83 Monaten. Ein SUE tritt unter der Therapie mit Ipilimumab + Nivolumab folglich im Median 11,70 Monate früher als unter Sunitinib auf. *Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)* Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Analysen zur Zeit bis zum 1. Auftreten vorgelegt und angegeben, dass in der Auswertung für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wird. Eine derartige Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer klarstellend erläutert, dass in den im Dossier für die Nutzenbewertung vorliegenden Ereigniszeitanalysen jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt wurde. Eine derartige Operationalisierung wird als sachgerecht erachtet, weshalb die Ereigniszeitanalysen herangezogen werden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib (HR: 0,66 95 %-KI [0,55; 0,79]; p-Wert: < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) ist unter Ipilimumab + Nivolumab (4,21 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (2,14 Monate) um 2,14 Monate verlängert. *Therapieabbruch aufgrund von UE* Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Ipilimumab + Nivolumab vor (HR: 1,51 95 %-KI [1,09; 2,09]; p-Wert: 0,012). Da zu dem Zeitpunkt des bewertungsrelevanten Datenschnittes erst 95 Ereignisse (28,5 %) im Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 61 Ereignisse (18,5 %) im Sunitinib-Arm eingetreten waren, wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. *Spezifische UE* Für den Endpunkt spezifische UE wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung lediglich Auswertungen zum Anteil der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patienten mit Ereignissen auf der Ebene von Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) für häufige UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE vorgelegt. Auf dieser Grundlage wurden von IQWiG in der Dossierbewertung eigene Berechnungen zu den jeweiligen relativen Risiken vorgenommen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen zu den häufigen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE nachgereicht worden. Diese werden in der vorliegenden Bewertungssituation aufgrund der Unterschiede in den medianen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als eine geeignetere Form der Auswertung angesehen und herangezogen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich für Ipilimumab + Nivolumab Vorteile und Nachteile gegenüber Sunitinib. In Detail liegen u.a. statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab bei den UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hand-Fuß-Syndrom, Epistaxis, Appetit vermindert, Geschmacksstörung, Hypertonie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vor. Demgegenüber liegen u.a. statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib für die UE Pruritus, Ausschlag, Myalgie

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und endokrine Erkrankungen vor. *Immunvermittelte UE* Die in der Studie CheckMate 214 vorgenommene Operationalisierung des Endpunktes, wonach immunvermittelte UE auf der Grundlage von selektierten UE und der Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression erfasst wurden, stellt nicht sicher, dass alle immunvermittelten UE durch den Endpunkt abgebildet werden. In der Folge werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu dem Endpunkt Immunvermittelte UE als nicht verwertbar angesehen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen Vorteile und Nachteile für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib. Einem Vorteil bei dem Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) stehen Nachteile aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber. In Hinblick auf spezifische unerwünschte Ereignisse können für Ipilimumab + Nivolumab sowohl Vor- als auch Nachteile gegenüber Sunitinib aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe festgestellt werden. *(siehe S. 12 und 13 der TG)* […]

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) […] Nebenwirkungen […] *Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE* Für die Endpunkte SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. *Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)* Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Analysen zur Zeit bis zum 1. Auftreten vorgelegt und angegeben, dass in der Auswertung für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wird. Eine derartige Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen. Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer klarstellend erläutert, dass in den im Dossier für die Nutzenbewertung vorliegenden Ereigniszeitanalysen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt wurde. Eine derartige Operationalisierung wird als sachgerecht erachtet, weshalb für die Ereigniszeitanalysen herangezogen werden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib (HR: 0,57 95 %-KI [0,41; 0,81]; p-Wert: 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) ist unter Ipilimumab + Nivolumab (2,76 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (1,35 Monate) um 1,41 Monate verlängert. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre/ ≥ 75 Jahre). In der Subgruppenanalyse zeigt sich hierbei zwischen den Behandlungsarmen nur für Patienten ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre sowie ≥ 75 Jahre jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Für Patienten < 65 Jahre liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm vor. Es zeigt sich keine Konsistenz der Effekte über weitere Endpunkte hinweg. Insgesamt wird daher der Zusatznutzen für den Endpunkt schwere UE auf der Grundlage einer gemeinsamen Population bewertet. *Spezifische UE* Für den Endpunkt spezifische UE wurden vom

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung lediglich Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Ereignissen auf der Ebene von Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) für häufige UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE vorgelegt. Auf dieser Grundlage wurden von IQWiG in der Dossierbewertung eigene Berechnungen zu den jeweiligen relativen Risiken vorgenommen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen zu den häufigen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE nachgereicht worden. Diese werden in der vorliegenden Bewertungssituation aufgrund der Unterschiede in den medianen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als eine geeignetere Form der Auswertung angesehen und herangezogen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich für Ipilimumab + Nivolumab Vorteile und Nachteile gegenüber Sunitinib. In Detail liegen statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab bei den UE Stomatitis, Schleimhautentzündung Epistaxis, Hand-Fuß-Syndrom, Geschmacksstörung, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Thrombozytopenie und Hypertonie vor.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Demgegenüber liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib für die UE Fieber und Pruritus vor. *Immunvermittelte UE* Die in der Studie CheckMate 214 vorgenommene Operationalisierung des Endpunktes, wonach immunvermittelte UE auf der Grundalge von selektierten UE und der Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression erfasst wurden, stellt nicht sicher, dass alle immunvermittelten UE durch den Endpunkt abgebildet werden. In der Folge werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu dem Endpunkt Immunvermittelte UE als nicht verwertbar angesehen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen einen Vorteil für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib aufgrund von positiven Effekten bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4). Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Ipilimumab + Nivolumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib. *(siehe S. 17 und 18 der TG)*
IQWiG Dossier-bewertung S. 34–38	**<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u>** <u>Fragestellung 1</u> Auf der Seite der positiven Effekte sieht das IQWiG einen Hinweis auf	**Zu „<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u>“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […]

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. 50–55	einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab für den Endpunkt OS sowie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) und Symptomatik (FKSI-DRS) (10). Bei den Nebenwirkungen gleichen sich für das IQWiG die Vorteile und Nachteile von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib aus, sodass es insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT gibt. Zusammenfassend sieht das IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem RCC und intermediärem Risikoprofil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT. *Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zu.* <u>Fragestellung 2</u> Zusammenfassend ergeben sich für das IQWiG sowohl positive als auch negative Effekte mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis bzw. Anhaltspunkt) für Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC und ungünstigem Risikoprofil. Für den Endpunkt OS sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Darüber hinaus zeigt sich bei einer Reihe von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Schweregraden jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren	a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Der Bewertung basiert auf der Studie CheckMate 214, in der die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde. Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber Sunitinib zu einem statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben. Unsicherheiten bezüglich des beobachteten Effektes auf das Gesamtüberleben bestehen aufgrund von Effektmodifikationen durch die Merkmale „PD-L1-Status“ und „Alter“. Weitere Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib können hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte aufgrund einer Verringerung der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schaden unterschiedlichen Ausmaßes. Demgegenüber sieht das IQWiG für drei Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (Fieber, Pruritus und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths) jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib. Zusammenfassend sieht das IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit ungünstigem Risikoprofil einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT Sunitinib. *Die AkdÄ sieht im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG für Ipilimumab + Nivolumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT Sunitinib. Die vom pU vorgelegten Daten zum PFS können nach Auffassung der AkdÄ nicht die Robustheit des Effekts beim OS bestätigen (siehe oben). Der für die Erteilung eines erheblichen Zusatznutzen erforderliche Nachweis einer langfristigen Remission oder einer Heilung kann nicht gezeigt werden* (11).	krankheitsbedingten Symptomatik und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib. Dem Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) stehen Nachteile in Hinblick auf das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die Vorteile im Gesamtüberleben, der krankheitsbedingten Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den schweren unerwünschten Ereignissen gegenüber den Nachteilen bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen überwiegen. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Im Ergebnis stellt der G-BA für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) einen beträchtlicher Zusatznutzen fest.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CheckMate 214 wurde Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen. Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. *(siehe S. 14 der TG)* b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) […]

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Der Bewertung basiert auf der Studie CheckMate 214, in der die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde. Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt gegenüber Sunitinib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die mediane Verlängerung um 11,73 Monaten wird als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt. Hinsichtlich der weiteren Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität lässt sich für die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für die Kombinationstherapie ein Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund von positiven Effekten bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4). Für spezifische unerwünschte Ereignisse können sowohl Vorteile als auch Nachteile für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib festgestellt

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		werden. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und dem Vorteil bei den Nebenwirkungen im Vergleich zu Sunitinib keine Nachteile bei der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber. Im Ergebnis stellt der G-BA für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CheckMate 214 wurde Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen. Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. *(siehe S. 19 der TG)*
	Fazit Fragestellung 1 Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit intermediärem Risikoprofil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT Sunitinib. Fragestellung 2 Für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit ungünstigem Risikoprofil sieht die AkdÄ im Gegensatz zum IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT Sunitinib.	**Zu „Fazit“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ipilimumab wie folgt bewertet: a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen […] *(siehe S. 7 der TG)*

Literaturverzeichnis

1. Choueiri TK, Motzer RJ: Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2017; 376: 354-366.

2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Februar 2019.

3. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab + Yervoy® - Ipilimumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2019). EMA/902855/2019 Procedure No. EMEA/H/C/WS1278. Stand: 15. November 2018.

4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017Ol-l_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2019). Langversion 1.2, AWMF Registernummer: 043/017OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: April 2017.

5. An immunotherapy study of nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab alone in participants with advanced kidney cancer: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03873402. Letzter Zugriff: 24. Mai 2019.

6. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018; 378: 1277-1290.

7. Heng DY, Xie W, Regan MM et al.: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009; 27: 5794-5799.

8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Februar 2019.

9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-247.

10. Cella D, Grunwald V, Escudier B et al.: Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 297-310.

11. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf Letzter Zugriff: 4. Juni 2019.

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2019
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Yervoy®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.05.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ipilimumab (Yervoy®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (a) Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) legt der G-BA Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib als zVT fest. Für (b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score = 3) legt er Temsirolimus oder Sunitinib fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für (a) die Patienten mit intermediärem Risikoprofil einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Sunitinib. Der Zusatznutzen ergibt sich aus einer Abwägung der positiven Effekte bei Gesamtüberleben, Symptomatik, Lebensqualität sowie einer Reihe von positiven und negativen Effekten bei Nebenwirkungen.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für (b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil stellt das IQWIG einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu Sunitinib fest. Der Zusatznutzen ergibt sich aus einer Abwägung des großen Vorteils beim Gesamtüberleben sowie einer Reihe von positiven und negativen Effekten bei Nebenwirkungen. Der Hersteller hat im Dossier für die gesamte Zulassungspopulation einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen beansprucht.	
Vorteile bei der Lebensqualität (FKSI-15) nicht berücksichtigt Der Hersteller stellt im Dossier umfangreiche Analysen zur Lebensqualität dar. Diese umfassen auch die Messung der Effekte zur Lebensqualität nach FKSI-15. Hierfür zeigen sich konsistente Therapievorteile für Nivolumab+Ipilimumab sowohl bei der Analyse der Mittelwertdifferenzen wie auch bei den Responderanalysen. Alle diese Ergebnisse werden jedoch vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. FSKI-15 sei laut IQWiG nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Da die (zu FSKI-DRS) zusätzlichen Fragen des FKSI-15 jedoch auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden können, schleißt das IQWiG ausschließlich das Morbiditätsinstrument FKSI-DRS heran. Das Vorgehen des IQWiG ist dabei inkonsistent zur eigenen Bewertungspraxis in früheren Verfahren. So hat das IQWiG in der Bewertung zu Axitinib (A12-14) festgestellt: „*Der FKSI-15 ist ein*	**Zu „Vorteile bei der Lebensqualität (FKSI-15) nicht berücksichtigt“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Lebensqualität</u> […] Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der FKSI-15 ist ein aus 15 Fragen bestehendes krankheitsspezifisches Messinstrument, das psychische, physische und soziale Teilaspekte umfasst [26]. Niedrige Werte stehen für eine schlechtere Lebensqualität. Der pU liefert eine Arbeit, aus der Informationen zur Validität des Messinstruments und der genannten MID hervorgehen [22]." Entsprechend wurden in der Bewertung A12-14 die Daten der Kategorie Lebensqualität zugeordnet und die Nutzenbewertung herangezogen. Auch im Beschluss des G-BA vom 21.03.2013 wurden die Ergebnisse des Messinstruments FKSI-15 der Kategorie Lebensqualität zugeordnet und herangezogen. Die Begründung für das Heranziehen des FKSI-15, als auch für die Ablehnung des FKSI-15 in der vorliegenden Nutzenbewertung stützt sich dabei auf exakt die gleiche Publikation (Cella D et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). J Support Oncol 2006; 4(4): 191-199). Damit werden in den Nutzenbewertungen gänzlich entgegengesetzte Interpretationen aus der gleichen Publikation abgeleitet. Die Inkonsistenz des methodischen Vorgehens in der Nutzenbewertung ist nicht akzeptabel und auch nicht nachvollziehbar. Ein inkonsistentes Vorgehen ist mit einer standardisierten Bewertungsmethodik nicht vereinbar. Damit bestehen für die Hersteller keine verlässlichen und vorhersehbaren Rahmenbedingungen zur frühen Nutzenbewertung. Nach Auffassung des vfa sollten die Ergebnisse des FKSI-15 vom G-BA in seiner Beschlussfassung	Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen. […] *(siehe S. 11 und 12 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Lebensqualität</u> […] Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
berücksichtigt werden.	geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen. […] *(siehe S. 17 der TG)*
Fehlende Berücksichtigung relevanter Aspekte der Lebensqualität (FACT-G) nicht sachgerecht und widerspricht der Beschlusspraxis des G-BA Der Hersteller stellt im Dossier umfangreiche Analysen zur Lebensqualität dar, die u.a. auch die Messung der Effekte zur Lebensqualität nach FACT-G umfassen. Der FACT-G-Fragebogen enthält 27 Fragen, die insgesamt 4 Subskalen (physisches Wohlbefinden (PWB), funktionales Wohlbefinden (FWB), soziales / familiäres Wohlbefinden (SWB) und emotionales Wohlbefinden (EWB)) sowie einem FACT-G-Gesamtscore zugeordnet werden. Das IQWiG schließt zur Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich den FACT-G-Gesamtscore ein, da laut dem Institut nur dieser „*die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend abbildet*“. Die Ergebnisse zu den 4 Subskalen werden vom IQWiG nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Die Ergebnisse zu den zusammenfassenden Subskalen der Lebensqualität hinsichtlich des physischen, funktionalen, sozialen / familiären oder emotionalen Wohlbefindens stellen relevante	**Zu „Fehlende Berücksichtigung relevanter Aspekte der Lebensqualität (FACT-G) nicht sachgerecht und widerspricht der Beschlusspraxis des G-BA“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u> […] <u>Lebensqualität</u> *FACT-G* Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Informationen dar und sollten in der Nutzenbewertung nicht ignoriert werden. Zugleich ist das Vorgehen des IQWiG auch deshalb nicht sinnvoll, da Reduktion der verfügbaren relevanten Ergebnisse zur Lebensqualität auf die Ergebnisse des Gesamtscore zu einem deutlichen Ungleichgewicht in der Darstellung der Studieneffekte führt: während die Effekte aus der Kategorie der Nebenwirkungen bis in der geringstmöglichen Ebene (PTs) in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wird die Darstellung der Lebensqualität auf lediglich auf das Gesamtscore begrenzt. Schließlich ist festzustellen, dass der Ausschluss der Subskalen des FACT-G der bestehenden Spruchpraxis des G-BA widerspricht. So wurden die Subskalen des FACT-G vom G-BA in seiner jüngsten Beschlusspraxis bereits als relevant eingestuft wurden und in der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe Beschlüsse zu Brentuximab vedotin vom 05.07.2018, Tivozanib vom 19.04.2018) Insgesamt ist die Reduktion der Ergebnissezur Lebensqualität auf das Gesamtscore nicht sachgerecht und widerspricht der bestehenden Beschlusspraxis des G-BA. Folglich sind die Ergebnisse der Subskalen des FACT-G in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen. Für den FACT-G Gesamtscore liegt auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib vor, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht (MD: 3,64 95 %-KI [2,05; 5,24]; p-Wert: < 0,001). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) vollständig oberhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt. […] *(siehe S. 11 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […] <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	generischen Fragebogens FACT-G erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen. Für den FACT-G Gesamtscore zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. […] *(siehe S. 16 und 17 der TG)*
Vorteile beim Gesundheitszustand nicht berücksichtigt / Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender Methodendiskussion nicht akzeptabel Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung) zeigen sich nach Angaben des Herstellers statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Nivolumab+Ipilimumab. Der Hersteller legt in seinem Dossier Responder-Analysen mit einer Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte vor. Die Auswahl des Schwellenwerts für die MID wird mit der Arbeit von Pickard 2007 begründet. Die vom	**Zu „Vorteile beim Gesundheitszustand nicht berücksichtigt / Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender Methodendiskussion nicht akzeptabel“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)</u>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hersteller gewählte Vorgehensweise entspricht der akzeptierten Verfahrenspraxis in den früheren Bewertungen des IQWiG (z.B. Dossierbewertung A17-64 vom 13.03.2018) und in allen aktuellen Beschlüssen des G-BA. Darin wurden die Responsekriterien von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte für die Auswertung der EQ-5D VAS (auf Basis der Validierungsstudie von Pickard 2007) als adäquat erachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung weicht das IQWiG von der akzeptierten Bewertungspraxis ab. Die zuletzt akzeptierte Validierungsstudie von Pickard 2007 wird nun als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität einer MID für den EQ-5D VAS abzuleiten. Bei seiner Argumentation verweist das IQWIG darauf, dass eine MID in einer Längsschnittstudie zu ermitteln wäre, während die Validierungsstudie von Pickard 2007 ein Querschnittsdesigns (siehe Dossierbewertung A18-33). Die neuen und zur bisherigen Vorgehensweise abweichenden Anforderungen werden laut IQWiG „von der aktuellen methodischen Diskussion zur Bestimmung einer validen MID unterstrichen“ Daraus schlussfolgert das IQWiG, dass die Studie von Pickard 2007 „vor dem Hintergrund dieser aktuellen Diskussion“ nicht akzeptiert werden kann. Zusätzlich seien auch die in der Arbeit von Pickard 2007 eingesetzten Anker nicht zur Ableitung einer MID geeignet, da ECOG-PS einer Fremdeinschätzung durch den Untersucher und nicht um eine vom Patienten selbst wahrgenommene Einschätzung entspreche. Für diese neue und zur bisherigen Vorgehensweise abweichende Anforderung bringt das IQWiG gar keine Begründung. Der kritische Umgang des IQWiG mit MID-Validierungsstudien reiht sich zudem in die zuletzt vom Institut durchgeführten	[…] <u>Morbidität</u> […] *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[7]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen herangezogen. Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Ipilimumab + Nivolumab. Die

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertungen ein, in denen das IQWiG gehäuft die zuvor bereits akzeptierten Validierungsstudien für Responder-Analysen bei patientenberichteten Endpunkten neuerdings abgelehnt hat (siehe z.B. Nutzenbewertungen A17-58, A17-63, A17-64, A18-57, A18-68). Nach Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehens-weise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten An-forderungen an die Qualität von Validierungsstudien einen neuen Standard im Sinne des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bis-lang in den Nutzenbewertungsverfahren geltenden Standards gänzlich abzulösen. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegen-stand einer neuen, noch laufenden „aktuellen methodischen Diskussion“ seien (siehe S. 73 der Nutzenbewertung A18-68). Der neue und anhaltende Charakter dieser Diskussionen ist ein deutliches Indiz, dass ein allgemeiner Konsens zum derzeitigen Zeit-punkt beim Thema noch nicht vorliegt und dass solche Anforderungen deshalb nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugerechnet werden können. Dies zeigt sich auch daran, dass diese vermeintlich neuen Anforderungen nicht klar und abschließend in der vorliegenden Nutzenbewertung formuliert wurden und auch nicht Teil des IQWiG-eigenen Methoden-papiers sind. Zudem sieht der vfa die große Gefahr, dass unbemerkt verschärfte Standards der Bewertung (von Validierungsstudien) vorbei am Diskurs mit Vertretern aus Wissenschaft und Praxis sowie der Betroffenen eingeführt werden sollen. Es ist deshalb zu fordern, dass das IQWiG zunächst die unausgegorenen Erkenntnisse aus der noch laufenden wissenschaftlichen Diskussion einer konsensorientierten	beobachteten Unterschiede sind jedoch nicht als klinisch Relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘g) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. […] [7] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70. *(siehe S. 10 und 11 der TG)* […] b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u> […]

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wissenschaftlichen Auseinandersetzung zuführt, auf deren Grundlage dann entschieden werden kann, ob ein neuer Standard bei der Bewertung von Validierungsstudien sinnvoll und erforderlich ist. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen geltende Standards nicht einfach über Bord geworfen werden. Denn die Tragweite dieses neuen Vorgehens ist nicht zu unterschätzen. Setzen sich das neue IQWIG-Vorgehen ohne weitere Prüfungen durch, könnten wohlmöglich alle derzeitig sowie zukünftig verwendeten Relevanzschwellen in Frage gestellt werden. Der Nachweis von Vorteilen in der Lebensqualität und Morbidität könnte so der Vergangenheit angehören, da die Verwendung der weit konservativeren Analysemethode der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges‘ g mit Verschiebung der Null-Hypothese) diesen Nachweis vor fast unüberwindbare Hürden stellt, wie sich dies anhand des der vor-liegenden Nutzenbewertung zeigt. Insgesamt ist festzuhalten, dass das IQWiG neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten End-punkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch aus laufender methodischer Diskussion und stellen aus der Sicht des vfa keinen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinandersetzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der Nutzenbewertung zu verankern.	<u>Morbidität</u> […] *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[7]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen herangezogen. Hierbei zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. […] [7] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70. *(siehe S. 16 der TG)*

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnehmer:

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

5.5 Stellungnahme: DGHO, DGU

Datum	5. Juni 2019
Stellungnahme zu	Ipilimumab
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die frühe Nutzenbewertung von Ipilimumab (Yervoy®) in Kombination mit Nivolumab (Opdivo®) betrifft das sechste neue Arzneimittel, bzw. eine neue Arzneimittelkombination, zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Das Verfahren zu Ipilimumab (Yervoy®) wird parallel zur Bewertung von Nivolumab in derselben Indikation durchgeführt. Wegen der inhaltlichen Überlappung mit unserer Stellungnahme zu Nivolumab im Verfahren mit der Vorgangsnummer *2019-02-15-D-439*, IQWiG Bericht Nr. 766, verzichten wir auf Redundanz und verweisen auf das parallele Verfahren.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Nivolumab und Ipilimumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Juni 2019
von 11.35 Uhr bis 12.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Kucka
Frau Dr. Kupas
Herr Dr. Staudigl
Frau Storck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dahlems
Herr Dr. Engelbrecht

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

Herr Dörfer
Frau Dr. Wieczorek

Angemeldeter Teilnehmerinnen der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Dally
Frau Dr. Runkel

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

Herr Dr. Häckl
Frau Dr. Ries

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr. Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Roigas

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:35 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, zunächst einmal Entschuldigung: Mit der vorherigen Anhörung hat es ein bisschen länger gedauert. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, also erweitertes Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2019, zu der zum einen BMS GmbH & Co. KGaA als Hersteller Stellung genommen hat, ferner die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO und die DGU, außerdem Roche Pharma, MSD Sharp & Dohme, Eisai, Pfizer und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen und weise zugleich darauf hin, dass Sie, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, bitte Namen und entsendende Institution oder Firma nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Kucka, Frau Dr. Kupas, Herr Dr. Staudigl und Frau Storck da sein – jawohl. Aus der medizinischen Wissenschaft müssten Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn für die AkdÄ da sein – ja – , dann Herr Professor Dr. Roigas für die Deutsche Gesellschaft für Urologie – jawohl – und Herr Wörmann für die DGHO, der hiermit dann eben auch festgestellt und als anwesend registriert worden ist. Ferner müssten da sein Frau Dahlems und Herr Dr. Engelbrecht für Eisai, Herr Dörfer und Frau Dr. Wieczorek für MSD, Frau Dr. Dally und Frau Dr. Runkel für Pfizer, Herr Dr. Häckl und Frau Dr. Ries für Roche und Herr Rasch für den vfa; Herr Werner fehlt jetzt. – Habe ich alle aufgerufen, oder sitzt noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Alle da, okay. Dann haben wir also die Anwesenheit festgestellt.

Ich gebe nunmehr dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht einzuführen. Wir sollten uns nachher noch einmal über die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie, die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse und über die Frage unterhalten, ob die Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers, dass die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil sachgerecht sei, zielführend ist und ob die von uns vorgenommene Aufteilung der Patientenpopulation anhand ihrer Prognose dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Aber zunächst einmal spricht der pU zur Einführung. – Wer macht das? Bitte schön, Frau Dr. Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Wir sind heute hier, um die Nutzenbewertung von Nivolumab plus Ipilimumab in der Indikation des fortgeschrittenen, nicht vorbehandelten Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil zu diskutieren. Gerade für diese Patientenpopulation bestand in Bezug auf die zu erwartende Gesamtpopulation angesichts der bisher vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten ein hoher medizinischer patientenrelevanter Bedarf.

Bevor ich wirklich kurz auf die aus unserer Sicht wichtigen Punkte eingehe – das IQWiG hat unsere Daten ja in seinem Bericht bereits entsprechend gewürdigt –, möchte ich zuerst

meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind, um Ihre Fragen zu beantworten. Links neben mir sitzt Herr Dr. Staudigl; er ist bei uns in der Medizin tätig und wird auch alle Fragen zu medizinischen Aspekten beantworten. Daneben sitzt Frau Kucka; sie ist bei BMS in der Statistik tätig und für alle methodischen Aspekte zuständig, und Frau Storck beantwortet alle weiteren Fragen zum Dossier.

Grundlage der Nutzenbewertung ist die Studie CheckMate 214, die primär Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegen Sunitinib bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil untersucht. Das IQWiG hat, wie ich gerade schon erwähnte, die tollen Ergebnisse der Studie schon gewürdigt, die einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber Sunitinib bei gleichzeitigen Vorteilen in Lebensqualität und Sicherheit zeigt. Einige Aspekte sind uns jedoch noch wichtig, die wir gerne heute mit Ihnen diskutieren würden.

Dazu gehört, wie Sie gerade schon erwähnt haben, Herr Professor Hecken, die gemeinsame Betrachtung der Patienten. Es ist methodisch aus unserer Sicht nicht sinnvoll, die Teilpopulationen zu trennen. Das Risikoprofil ist ein prognostischer Faktor und ist aufgrund des Zulassungsstatus der verschiedenen Therapieoptionen auch in manchen Leitlinien als Entscheidungsfaktor aufgeführt. Sunitinib ist jedoch für beide Teilpopulationen zugelassen und auch gleichermaßen als zweckmäßig bestimmt worden, und wir wählen auch für beide Teilpopulationen Sunitinib. Außerdem zeigt sich in den Subgruppenergebnissen, dass das Risikoprofil nicht prädiktiv für den Therapieerfolg ist, sondern rein prognostisch. Rein prognostische Faktoren haben den gleichen Einfluss auf beide Studienarme, sodass die Effektmaße dadurch nicht verzerrt sind. Die gemeinsame Population war zudem die primäre Analysepopulation der Studie, und sie bietet daher im Gegensatz zu den Subpopulationen die höchste statistische Aussagekraft für alle Endpunkte. Wir plädieren daher für eine zusammengefasste Betrachtung der Teilpopulationen.

Ein weiterer für uns wichtiger Aspekt ist die Anerkennung der Time-to-Event-Analysen bei den UEs mit Grad 3 und 4. Die Kritik des IQWiG beruht da auf einem Missverständnis, was unsere Analysemethodik angeht. Wir haben das in der Stellungnahme richtiggestellt, haben zusätzlich auch noch die Analysen für die Grad ≥ 3 eingereicht, wo wirklich alle Todesfälle eingehen, und sehen konsistente positive Ergebnisse. Daher sind für uns die Time-to-Event-Analysen hier maßgeblich, und es ergibt sich für die schweren UEs einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

Ein weiterer für uns wirklich wichtiger Aspekt ist zudem die Anerkennung und Bewertung der positiven Daten bei der Lebensqualität. Wir haben zwei Fragebögen, den FKSI-15 und die FACT-G-Subskalen, bei denen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen. Beide sind validierte Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität. Unserer Ansicht nach sollte dieser Vorteil auch akzeptiert werden und in die Nutzenbewertung einfließen.

In der Gesamtschau zeigt sich ein erheblicher Vorteil beim Gesamtüberleben. Wir haben eine Hazard Ratio von 0,66 gegenüber Sunitinib, also eine 34-prozentige Risikoreduktion des Versterbens. Das mediane OS ist nach 30 Monaten Mindest-Follow-up für die Kombination immer noch nicht erreicht, und wir sehen dazu beträchtliche Vorteile in der Lebensqualität bei Anerkennung des FKSI-15 und auch bei den UEs Grad 3 und 4 einen erheblichen Vorteil in der Sicherheit. Damit ergibt sich für uns insgesamt ein erheblicher

Zusatznutzen für die Kombination, und zwar für die gesamte von der Zulassung umfasste Patientenpopulation.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns darauf, mit Ihnen diese und die Aspekte, die Sie gerade genannt haben, zu diskutieren, und gehen nun gerne auf Ihre Fragen ein. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Einführung. Wer möchte beginnen? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ebenfalls vielen Dank für die Einführung. Ich habe erst einmal eine Anmerkung zu den Daten zur Lebensqualität, zum FKSI-15, den Sie vorgelegt haben. Das Erste ist, dass sogar die Autoren des Fragebogens selber sagen, dass das Instrument keine Lebensqualität abbildet, sondern eigentlich nicht ganz klar ist, was es abbildet. Aber Lebensqualität ist es definitiv nicht, das sagen sogar die Autoren. Hinzu kommt noch, dass in der Studie der FKSI-15 gar nicht präspezifiziert war, sondern der FKSI-19. Das sind meines Erachtens Punkte, die man noch berücksichtigen muss, wenn man in die Bewertung geht.

Ich habe eine Frage zu den unerwünschten Ereignissen. Tatsächlich kann es sein, dass es ein Missverständnis war. Da die Überlebenszeitanalysen in der Studie für die UEs nicht präspezifiziert waren, was üblicherweise so ist, sind wir auf die Angaben im Dossier angewiesen. Wenn man es sich da anschaut, ist der Text eigentlich nicht anders zu verstehen, als dass genau das Event mit dem höchsten Schweregrad eingeht, was natürlich bei einer Time-to-Event-Analyse schwierig ist – welches Event berücksichtigen wir jetzt? –, weil naturgemäß gegebenenfalls eine unterschiedliche Zeit eingehen kann und deswegen von Relevanz ist.

Sie haben jetzt die Hazard Ratios nachgereicht; das ist auch erst einmal so in Ordnung. Ich frage mich dann nur, warum Sie das nicht auch für die spezifischen UEs gemacht haben. Sehen Sie das da anders? Sie haben zwar HRs für die spezifischen UEs nachgereicht, allerdings nur für diejenigen, die wir auch in der Dossierbewertung ausgewählt haben. Es kann natürlich trotzdem Ereignisse geben, die auf Basis des relativen Risikos nicht signifikant sind, auf Basis der HRs allerdings sehr wohl. Von daher wäre es da natürlich notwendig, sich dann auch das gesamte Bild anzuschauen und nicht nur eine Auswahl zu treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Kucka? – Jawohl, bitte, Frau Kucka.

Frau Kucka (BMS): Ich möchte mich zuerst zu dem Punkt der schweren unerwünschten Ereignisse äußern. Tatsächlich ist es so, dass das Missverständnis wahrscheinlich auf eine ungenaue Formulierung in der Operationalisierung dieses Endpunktes im Dossier zurückzuführen ist. Wie Sie schon geschrieben hatten, würde das bedeuten, dass beispielsweise für die Patienten, die zunächst ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder später von Grad 4 erlitten haben, der Zeitpunkt des zweiten Ereignisses in die Analyse eingeht.

Wie analysieren wir? Sich verschlechternde UEs, deren Anfangs- und Endzeitpunkt sich überlappen oder nahtlos ineinander übergehen, werden für die Analyse zusammengeführt und bekommen insgesamt den schwersten Schweregrad. Dabei wird jedoch der

Startzeitpunkt beibehalten, sodass bei der Ereigniszeitanalyse jedes UE von Grad 3 oder 4 berücksichtigt wird, unabhängig vom Schweregrad des unerwünschten Ereignisses oder davon, ob der Patient eine Verschlechterung eines UEs hatte. Zusammenfassend heißt das, dass in die Analyse der schweren unerwünschten Ereignisse dasjenige Ereignis mit demjenigen Startzeitpunkt einging, das zuerst eintrat.

Dann möchte ich mich noch zu den Hazard Ratios äußern, die wir nachgeliefert haben. Es ist korrekt, dass wir die Hazard Ratios für die von Ihnen als relevant selektierten SOC und PTs nachgereicht haben. Ebenfalls haben wir ein umfassendes Bild durch die immunvermittelten und selektierten unerwünschten Ereignisse im Dossier dargestellt und damit für uns ein vollständiges Bild abgegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Vervölgyi, dann Frau Müller.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich weiß nicht, ob ich es richtig verstanden habe, weil Sie sagen, Sie haben ein umfassendes Bild abgegeben. Sie haben aber trotzdem nur die spezifischen UEs als Überlebenszeitanalyse nachgereicht, die wir auch in der Bewertung ausgewählt haben. Das ist ja nicht unbedingt ein umfassendes Bild. Dass dies hier in der Situation, in der Gesamtgemengelage wahrscheinlich keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis hat, ist nicht der Punkt. Nur, wenn man trotzdem sagt, umfassendes Bild, ist es das, glaube ich, gerade nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kucka ergänzend.

Frau Kucka (BMS): Wir haben sozusagen alle präspezifizierten, selektierten, immunvermittelten unerwünschten Ereignisse dargestellt, die für uns definiert wurden, und somit ist das für uns ein vollständiges Bild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Storck.

Frau Storck (BMS): Dürfte ich noch ganz kurz ergänzend zu Ihrem ersten Punkt, zu dem Fragebogen FKSI-15, Stellung nehmen? – Der FKSI-15 beinhaltet die neuen Fragen des Symptomfragebogens, FKSI-DRS sowie sechs weitere Fragen, die eher der Lebensqualität zugeordnet werden können. Dementsprechend stimmen wir natürlich mit Ihnen überein, dass es relativ schwierig ist, den Fragebogen trennscharf der Morbidität oder der Lebensqualität zuzuordnen. Nichtsdestotrotz liefert der Fragebogen sehr relevante Ergebnisse, die über die Aussagen des reinen Symptomfragebogens hinausgehen und dementsprechend auch gewürdigt werden müssen, weil aus unserer Sicht die Tatsache, dass ein Instrument Punkte oder Aspekte aus zwei klar patientenrelevanten Endpunktkategorien vereint, kein Argument dafür ist, ihn deswegen nicht zu berücksichtigen.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube, hier kommt eine besondere Situation hinzu. Wir haben auf der einen Seite die Lebensqualität, abgebildet durch den FACT-G – das heißt, das Konstrukt ist schon abgebildet –, und haben auf der anderen Seite ein Instrument, bei dem nicht ganz klar ist, was es abbildet, aber dann wiederum aus diesem Fragebogen eine Teilmenge abbilden können, bei der wir wissen: Das ist die Symptomatik. Das heißt, diese beiden Konstrukte können wir mit den vorhandenen Daten ganz gut abbilden. Wenn man jetzt überlegt, dass man noch den FKSI-15, FKSI-19 oder welchen auch immer nimmt, dann

muss man sich überlegen, wofür er aber denn eigentlich geeignet ist und was er abbildet. Das muss man meines Erachtens in dieser Situation berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Herr Vervölgyi, Sie haben am Anfang gesagt, der Fragebogen ist eindeutig nicht dem Bereich der Lebensqualität zuzurechnen. Ich möchte einfach nur die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Axitinib zitieren, worin das IQWiG sagt:

> Der FKSI-15 ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Diese Aussage basiert auf exakt derselben Publikation von Cella, in Bezug auf die Sie jetzt die Schlussfolgerung ziehen, dass es eindeutig nicht die Lebensqualität ist. Für mich ist das also offensichtlich nicht so eindeutig, auch wenn es offensichtlich schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Das Vorgehen bei Axitinib sehen wir uns dann sicherlich noch einmal an. – Ich habe eine andere Frage, auch noch mal zur Bestätigung. Sie hatten aber den FKSI-19 präspezifiziert und nicht den 15er? Dies erbitte ich nur nochmals als Bestätigung, weil wir ja vom FKSI-15 geredet haben.

Frau Storck (BMS): Genau, der FKSI-19 war präspezifiziert, und wir haben im Dossier dann den FKSI-15 und den FKSI; der ist dargestellt.

Frau Dr. Müller: Genau; das war die eine Frage. Die zweite Frage war: Habe ich es richtig verstanden, dass Sie bei den schweren UEs nach CTCAE schon von vornherein so vorgegangen sind, bloß dass es unklar dargestellt wurde, dass der Zeitpunkt für Grad 3/4 der jeweils erste Zeitpunkt war, egal ob 3 oder 4, und der Schweregrad sozusagen upgegradet wurde, sodass Sie dies in der ursprünglichen Auswertung so ausgewertet haben?

Frau Kucka (BMS): Ja, das ist korrekt.

Frau Dr. Müller: Gut, danke. Ich habe noch eine letzte Frage. Wir haben also ein Vorgehen, bei dem sich die Auswahl von spezifischen UEs auch daran orientiert, was sozusagen dabei herauskommt, welche Unterschiede man hat. Das heißt, dass eine Auswahl, an der Sie sich jetzt orientiert haben, die einmal getroffen wurde, nicht unbedingt diejenige ist, die dann das nächste Mal unter den gleichen Bedingungen getroffen werden wird. Deshalb meine Frage: Könnten Sie zu den spezifischen UEs, die Sie bis jetzt nicht nachgereicht haben, eventuell noch Daten nachreichen? Wäre das möglich, damit es ein vollständiges Bild gibt, oder ist das nicht möglich?

Frau Dr. Kupas (BMS): Vielleicht noch einmal ganz kurz zur Klärung: Wir haben diese Hazard Ratios üblicherweise nicht vorliegen und haben uns dann natürlich bei dem, was wir jetzt nachgereicht haben, an der Auswahl des IQWiG orientiert. Wenn Sie das wünschen, können wir das natürlich auch im Nachhinein noch einmal nachreichen, wenn Sie die Daten für alle noch einmal brauchen – wenn es wichtig ist, gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

(Frau Dr. Müller: Sie würden es wahrscheinlich auch gern noch mal sehen?)

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, wie gesagt, es muss halt die Frage geklärt werden. – Ja, klar. Für die Auswahl, für das umfassende Bild ist es, glaube ich, relevant. Die Frage ist tatsächlich, ob das hier einen Einfluss auf das Gesamtergebnis hätte.

Frau Dr. Müller: Das glaube ich auch nicht, aber ich denke, wenn das möglich wäre, wäre es schön, weil man das eigentlich seriös erst dann sagen kann, wenn man es hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben gerne alles. – Okay, bis Freitag. – Jetzt mal zur Sache. Ich hatte eingangs schon die Nebenwirkungen der Kombitherapie angesprochen, insbesondere die Abbruchrate im Vergleich zu Sunitinib. Der pU ist darauf eingegangen. Vielleicht noch folgende Frage an die AkdÄ und an die Deutsche Gesellschaft für Urologie oder Herrn Wörmann: Wie sehen Sie das? – Wer möchte? – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Jeder von uns weiß, dass Checkpoint-Inhibitoren spezifische UAEs oder UEs haben. Wir sehen aber in der jetzigen Studie und in den Daten, die uns vorlagen, keine Signale, dass dort eine besondere Toxizität aufgetreten ist, die das Ergebnis hinsichtlich Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens entscheidend beeinflusst. Ich glaube, die Erfahrungen im Umgang mit den Checkpoint-Inhibitoren sind ja deutlich gewachsen. So sind wir dann auch in der Lage, diese Dinge vernünftig anzugehen. Aber sie treten auf, selbstverständlich, und ich denke, ausgehend von der Diskussion eben, dass natürlich alle Daten dort auch ausgewertet werden müssen, bevor man ein endgültiges Urteil fällen kann. Aber wir haben uns ja auch in beiden Bereichen für einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Ich würde dazu gerne nachher noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist schon relevant, was hier an Nebenwirkungen auftrat. Das Besondere liegt hier meines Erachtens in der Differenzierung: Sunitinib hat grundsätzlich mehr Nebenwirkungen. Da ist vor allem die palmar-plantare Erythrodysästhesie, das Hand-Fuß-Syndrom, was die Patienten sehr belastet, aber seltener zum Abbruch der Therapie führt. Das passt ja zur klinischen Erfahrung: Wenn diese Nebenwirkungen in der Kombination mit dem Ipilimumab auftreten, dann sind das häufig schwere Nebenwirkungen – schwerste Diarrhöen, Colitis, andere endokrine Funktionsstörungen – unter Nivolumab/Ipilimumab, die dann eben bei fast einem Viertel der Patienten zum Abbruch führen, also über 20 Prozent – das ist dann so relevant –, während man diejenigen, die die Patienten belasten, so das Hand-Fuß-Syndrom, mit Dosisreduktion hinbekommt; deswegen ist die Rate von Abbrüchen geringer.

Ja, das ist ernst zu nehmen, aber ich denke, es ist genau so, wie es Herr Ludwig sagt: Inzwischen sind alle größeren Kliniken und auch die Praxen so darauf eingerichtet, dass man weiß, dass diese Nebenwirkungen nach sechs bis acht Wochen auftauchen und nicht am Anfang auftreten, ein völlig anderes Muster als unter Sunitinib. Aber das ist eine Lernkurve, die beim Melanom stattgefunden hat und jetzt auch beim Nierenzellkarzinom stattfindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Roigas.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Ja, das kann ich letztlich aus urologischer Sicht so bestätigen. Wir sind ja mit der immunonkologischen Therapie bei den urologischen Krebserkrankungen noch nicht so vertraut, gerade in Bezug auf Kombinationen. Aber die Anmerkung von Herrn Wörmann, dass bei TKIs die Nebenwirkungen sofort gut einschätzbar und durch Dosisreduktion und weniger durch Therapieabbrüche modifizierbar sind, teile ich. Das ist sozusagen genau das Problem der immunonkologischen Präparate, bei denen wir ja auch darauf achten müssen, dass Patienten nach einer bereits beendeten Therapie durchaus noch mit immunvermittelten Nebenwirkungen eben Probleme bekommen können und deshalb diese Patienten eben auch nach Therapieende weiter überwacht werden müssen. Der Benefit der Kombinationstherapie ist aber auf der anderen Seite hoch, und insofern glaube ich – darin stimme ich Ihnen auch noch einmal zu –, dass die Abbruchrate letztendlich zu diesen Substanzen passend ist und schon auch die Gabe der Substanz bzw. der Kombination rechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich frage deshalb an der Stelle so nach, weil wir die Kombination ja als Fixkombination an anderer Stelle einmal anders gesehen haben, in einem anderen Anwendungsgebiet. Das ist ganz klar; da muss man einfach den Hintergrund sehen, der ja auch ein ganz anderer ist; das ist einfach der Punkt. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Entschuldigung, das war eine andere Dosierung auch für Ipilimumab; von daher kann man das nicht vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe jetzt noch einmal eine Frage an die Kliniker zu den Nebenwirkungen. Ich sage es jetzt einmal ganz salopp. Der Elefant im Raum ist ja die Frage: Wie wäre es unter einer Nivolumab-Monotherapie? Das wissen wir noch nicht. Insofern äußere ich mich jetzt dazu nicht näher; das wäre reine Spekulation. Aber die Frage geht an die DGHO. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie als spektakulär bezeichnet und auch auf die hohe Abbruchrate sowie darauf hingewiesen, dass aktuelle Daten darauf hindeuteten, dass es eine Korrelation zwischen immunvermittelten Nebenwirkungen und einem Benefit unter der Therapie gebe; so habe ich das zumindest verstanden. Könnten Sie dazu noch etwas sagen, vielleicht auch zu der Frage, ob das auf die Kombination ebenfalls zutrifft? Ich denke jetzt gerade an andere Indikationen, bei denen wir unter einer Monotherapie eine ähnliche Wirksamkeit wie unter einer Kombi-Therapie gesehen haben, bei mehr Toxizität. Zu dieser ganzen Gemengelage hätte ich gern Ihre Ansicht und vielleicht auch die Ansicht der AkdÄ dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das geht jetzt über die reine Nierenzellkarzinom-Diskussion hinaus. Wir sehen insgesamt, dass Patienten, die langes Überleben haben, fast keine Patienten sind, die nicht irgendwann auch eine schwere Nebenwirkung gehabt haben. Es ist wirklich ein bisschen auffällig für uns. Das heißt, die Patienten, die wir jetzt bei den Langzeitüberlebern auch mit anderen Entitäten haben – das sehen wir auch bei uns selbst

an der Institution –, sind häufig diejenigen, die zum Beispiel eine schwere Enterocolitis gehabt haben – sie war beherrscht, die Therapie ist fortgeführt worden –; aber deswegen scheint eine Korrelation zu bestehen. Es wird jetzt beim ASCO auch diskutiert, dass dies offensichtlich kein Zufall zu sein scheint. Ich gebe allerdings zu, dass wir da noch nicht im Bereich der komplett evidenzbasierten Medizin sind, sodass man sagen kann, man müsse eine Enterocolitis gehabt haben, um eine gute Chance zu haben.

Aber es ist schon eine deutliche Auffälligkeit: Diese Überreaktion des Immunsystems korreliert offensichtlich auch mit der Wirksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist mal ein neuer Therapieansatz: Je schwerer und heftiger die Nebenwirkungen, umso besser. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber das ist wirklich das, was wir sehen. Wir haben Patienten, die uns kaum sagen, dass sie die Diarrhoe haben, weil sie genau wissen, wie die Diskussion läuft – wir setzen es dann ab –, aber sie profitieren davon. Das heißt, die kommen erst drei Tage später im schlechten Zustand, weil sie wissen, dass wir sonst absetzen, und es ist ihr letzter Rettungsanker. Das ist schon eine praktische Frage geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das, was Herr Wörmann sagt, würde ich auch so sehen. Aber im Augenblick ist es eher ein Gap Filling als eine evidenzbasierte Medizin, dass Leute, die Autoimmunreaktionen haben, wahrscheinlich auch eine größere Therapiewirksamkeit haben. Nur ist dies bisher durch wirklich vernünftige Studien nicht eindeutig belegt, aber es wird möglicherweise in absehbarer Zeit so kommen.

Ich würde gerne, Frau Müller, zwei andere Fragen beantworten. Wir haben in unserer Stellungnahme ja sehr klar ausgeführt, dass wir dieses Therapieergebnis für durchaus beachtenswert halten. Wir haben aber auch Kritikpunkte angemerkt, und diese Kritikpunkte würde ich gerne auch noch einmal ganz kurz aufgreifen.

Zum einen wissen wir derzeit definitiv nicht, ob diese Kombination ein kurativ Potenzial hat, anders als beim Melanom. Das heißt, davon sind wir weit entfernt. Die Daten sind aus klinischer Sicht für die Erkrankung, um die es sich handelt, nämlich das Nierenzellkarzinom, relativ unreif. Insgesamt sind bisher weniger als ein Drittel der Patienten in dem kombinierten Arm verstorben. Wir wissen letztlich nicht, in welche Richtung sich das Langzeitergebnis bewegen wird. Die Patienten, die unter Sunitinib progredient waren und in den Arm Ipilimumab/Nivolumab geswitcht sind oder gewechselt sind – ich glaube, das müsste das IQWiG auch noch einmal beantworten –, sind bisher nicht adäquat adjustiert worden.

Ein ganz wichtiger Punkt, den Sie angesprochen haben, der sich jedem aufdrängt, der sich mit diesem Gebiet intensiv beschäftigt, ist folgende Frage: Brauchen wir denn Ipilimumab, wenn auch in der niedrigeren Dosierung plus Nivolumab? Das hat erfreulicherweise, so sage ich einmal ganz ausdrücklich, auch die EMA so gesehen und hat ja beauflagt, dass eine weitere Studie durchgeführt wird, die die Kombination gegen die Monotherapie vergleicht. Ich glaube, einige von uns haben ein gewisses Gefühl, in welche Richtung sich das bewegen wird.

Vor diesem Hintergrund und natürlich angesichts der weiterhin großen Probleme, dass wir keine adäquaten prädiktiven Parameter haben, die das Ansprechen oder den Verlauf voraussagen, sehen wir für beide Fragestellungen eben nur einen beträchtlichen und keineswegs einen erheblichen Zusatznutzen. Ich darf daran erinnern, dass sich im Mai 2019 auch das NICE dazu geäußert, diese Fragen ebenfalls ganz klar adressiert und gesagt hat, trotz der sicherlich beeindruckenden Daten sei clinical uncertainty im Augenblick relativ groß. Deswegen plädieren wir aus unserer Sicht für beträchtlich. –Herr Spehn wollte gerne noch zwei, drei konkrete Punkte ergänzen, wenn er darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er darf. – Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Einer der zwei Punkte, die auch eine Rolle dabei spielten, dass wir, wenngleich es diskutiert wurde, zögerten, hinsichtlich der Hochrisikogruppe für einen erheblichen Zusatznutzen zu optieren, ist das eben schon angeklungene Fehlen von Hinweisen darauf, dass ein kurativ Potenzial vorhanden ist. Die PFS-Kurven, die in dem Modul 4 beigelegt wurden, gehen einmal zusammen nach zweieinhalb Jahren, und nach 30 oder nach 32 Monaten sind sie bei null, sowohl im Sunitinib-Arm als auch im Nivolumab-Ipilimumab-Arm, sodass bisher nicht nur kein Plateau vorhanden ist, sondern, wie gesagt, bis jetzt keine Langzeitremission. Das mag in der folgenden Zeit noch kommen; aber derzeit sind weder eine Langzeitremission und noch mit hinreichender Wahrscheinlichkeit geheilte Patienten da.

Eine zweite Sache, die diesen doch erheblichen Unterschied im Überleben von fast einem Jahr medianem Überleben bei der Hochrisikogruppe einschränkt, besteht darin, dass wir den Eindruck haben, dass die Folgetherapien möglicherweise in der Sunitinib-Gruppe nicht konsequent genug gemacht wurden. Die Studie rekrutierte von 10/2014 bis 2/2016, hat also eine lange Nachbeobachtungszeit. Das Nivolumab wurde als Zweitlinientherapie 2015 zugelassen; es wurde hier ja im Sommer 2016 behandelt. Es ist seitdem Standard in der Zweitlinientherapie metastasierter Nierenzellkarzinome. Die Patienten in der Hochrisikogruppe erhielten nur zu 48 Prozent eine Folgetherapie, und nur 26 Prozent dieser Patienten erhielten die Therapie mit Nivolumab, die zu diesem Zeitpunkt bei einem erheblichen Anteil der Patienten bereits Standardtherapie im Progress war. Dadurch wird die Aussagekraft für diesen zwölfmonatigen Überlebensunterschied eingeschränkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Dr. Staudigl. – Ich habe Sie auf der Liste, Frau Müller.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Vielen Dank. – Das waren jetzt doch einige Punkte, die da erwähnt wurden. Ich versuche einmal, die Punkte abzuarbeiten, und falls ich irgendetwas vergesse, fragen Sie bitte gern noch einmal nach.

Bezüglich des kurativen Potenzials der Kombinationstherapie ist zu sagen, dass wir hier mit dieser Kombinationstherapie zum ersten Mal eine Complete response Rate von 9,4 Prozent zeigen konnten. Das ist im Vergleich zu den bisherigen Therapien eine unerreichte Complete Response.

Dazu, dass die Daten unreif sind, würde ich sagen: Ich denke, mit dem aktuellen Stand der Studie und einem minimalen Follow-up von bereits 30 Monaten können wir schon von einer relativ reifen Studie sprechen.

Wenn wir nochmals ganz kurz auf die Progress-Patienten bzw. die Folgetherapien kommen und das Nivolumab jetzt der Standard in der Zweitlinientherapie ist, dann ist es meines Erachtens auch wichtig, hier noch einmal anzumerken, dass zwar 26 Prozent der Patienten in der Progress-Population Nivolumab erhalten haben, dies aber 26 Prozent der Gesamtpopulation sind. Insgesamt ist anzumerken, dass von allen Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, im Sunitinib-Arm 50 Prozent davon Nivolumab als Folgetherapie erhalten haben, und das entspricht unserer Meinung nach schon einer Standardtherapie, sodass diese Patienten auch eine adäquate Zweitlinientherapie erhalten haben. Dies wiederum zeigt meiner Meinung nach den erheblichen Vorteil der Nivolumab-/Ipilimumab-Kombinationstherapie beim Nierenzellkarzinom und die Auswirkungen auf das Gesamtüberleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt dazu Herr Spehn, dann habe ich Herrn Marx und Frau Müller.

PD Dr. Spehn (AkdÄ): Direkt dazu: In der Dossierbewertung des IQWiG Seite 17 folgende und auch im Modul 4, Seiten 80 bis 81, war bei den Hochrisikopatienten – – Das ist ja der Arm, um den es geht, darum, ob dort der Zusatznutzen erheblich oder beträchtlich ist. 26 bzw. 25,8 Prozent der Sunitinib-Patienten haben nur Nivolumab bekommen. Das ist unseres Erachtens zu wenig.

Das Zweite: Ja, Sie haben eine hohe Vollremissionsrate erreicht; nur zeigen die PFS-Kurven, dass nach 32 Monaten keiner dieser Patienten mehr in einer Vollremission ist, oder es sind bislang unzensierte, die noch kommen; aber die Kurve geht bis jetzt auf null.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Staudigl.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Ich glaube, das Entscheidende ist hier, auch noch einmal das Gesamtüberleben dieser Patienten zu betrachten. Da sehen wir einfach einen klaren Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib auch bei den Progress-Patienten von nahezu zwölf Monaten. Vielleicht könnte man noch ergänzend dazu sagen, dass die Duration of Response in der Kombinationstherapie zu diesem Zeitpunkt für die Intermediate Progress Population insgesamt auch noch nicht erreicht ist, sodass insgesamt die Patienten von dieser Kombinationstherapie dauerhaft profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ludwig, dann Herr Marx und Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielleicht nochmals zur Klarstellung: Zunächst ist das Nierenzellkarzinom natürlich nicht gut vergleichbar mit vielen anderen soliden Tumoren, die hier besprochen wurden. Jeder, der Patienten mit Nierenzellkarzinom behandelt hat, weiß, dass zum einen die komplette Remission relativ schwierig zu bestimmen ist, weil manchmal Residuen da sind, die nicht biopsiert werden und hinsichtlich derer man nicht genau weiß, ob eine komplette Remission vorliegt. Unabhängig davon gibt es langfristige Verläufe. Vor diesem Hintergrund ist die Aussage, dass die Daten unreif sind, absolut richtig, und ich bleibe dabei – das ist im Übrigen auch eine Position, die im NICE 2019 im Mai ganz klar so formuliert wurde. Aufgrund der speziellen Biologie des Nierenzellkarzinoms muss man sehr lange beobachten. Wir haben nicht gesagt, es hat kein kurativ Potenzial, sondern wir

haben gesagt: Wir kennen derzeit das kurative Potenzial aufgrund der überschaubaren Nachbeobachtung nicht. Ich denke, diese Aussage ist wissenschaftlich komplett korrekt, auch wenn sie dem pharmazeutischen Unternehmer nicht gefällt. Das heißt, wir brauchen eine längere Nachbeobachtung, um definitiv zu sagen, ob wir hier eine kurative Behandlung haben oder nur eine Behandlung, die das progressionsfreie Überleben deutlich verlängert, langfristig aber keine Patienten heilen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Jetzt habe ich Herrn Marx und Frau Müller.

Herr Dr. Marx: Ich habe zwei Fragen an den pU. Zum einen wollte ich noch einmal nach Folgendem fragen: Im Amendment 14 haben Sie ja einen Behandlungswechsel vom Sunitinib-Arm auf die Kombinationstherapie erlaubt, aber dafür im Dossier keine Daten eingereicht. Könnten Sie diese Daten, wie viele Patienten im Sunitinib-Arm die Kombinationstherapie erhalten haben, nachreichen?

Die andere Frage bezieht sich auf die Ihnen von der EMA auferlegte Studie, die die Kombinationstherapie mit einer Nivolumab-Monotherapie im Anwendungsgebiet vergleichen soll. Können Sie Auskunft darüber geben, wie der Status dieser Studie ist?

Und zuletzt: Wann können wir mit den finalen OS-Ergebnissen, mit der CheckMate 214, die hier vorliegt, rechnen?

H**err Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Kucka, bitte.

Frau Kucka (BMS): Ich starte mit den Therapiewechslern. Es ist korrekt, dass im Amendment nach der ersten OS-Interimsanalyse aufgrund des positiven statistisch signifikanten Ergebnisses ein Therapiewechsel der Sunitinib-Gruppe auf den Kombinations-Arm möglich war. Dies war ab zwei Monate nach Zulassung möglich, nach bestimmten Kriterien wie Progress oder einer abgeschlossenen Therapie, bis entweder maximal zwölf Monate oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments. Diese Möglichkeit nahmen bis dato 13 Patienten in der intermediären Gruppe wahr. Diese Zahlen können wir natürlich nachreichen. Wir gehen davon aus, dass das jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis hat und die Ergebnisse durchaus belastbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann zur vergleichenden Studie – nein, zuerst werden die Fragen beantwortet, Herr Spehn – Kombi versus Mono und dann Enddaten. – Bitte schön, Herr Staudigl.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Die CheckMate 209-8Y8, die auferlegte Studie, ist eine doppelblind randomisierte Studie mit Nivolumab und Ipilimumab versus Nivolumab und Placebo. Die Studie ist so weit, dass wir sie eigentlich demnächst starten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und wann ist sie fertig?

Herr Dr. Staudigl (BMS): Die Frage zum finalen OS habe ich jetzt in Bezug auf die CheckMate 214-Studie verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber das andere wäre auch von Interesse, was Sie für eine Grobplanung haben.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Kann ich nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir freuen uns ja, wenn Sie demnächst starten, aber es wäre dann auch spannend zu wissen.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Zur CheckMate 209-8Y8: Hier ist das Primary Completion Date für Januar 2022 geplant. Bezüglich der Checkmate 214-Studie ist der nächste Datenschnitt für den Sommer 2019 geplant, wobei wir davon ausgehen, dass dann die hierfür notwendigen Events eingetreten sein werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann Herrn Spehn und Frau Dr. Wenzel-Seifert. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Zu der von der EMA beauflagten Studie gegen die Monotherapie muss man einmal klar sagen: Solange Sie dann nicht eventuell eine Zulassung für die Monotherapie anstreben, werden wir sie wahrscheinlich von unserer Seite nicht angucken können; denn es ist ja keine zugelassene Alternative.

Ich habe eigentlich ganz kurz noch eine Frage an die AkdÄ, und zwar geht es nochmals um die Hochrisikogruppe. Zum einen habe ich eine Frage überhaupt an die Fachgesellschaften: Wie sehen Sie diese Trennung in Subgruppen intermediäres und hohes Risiko beim RCC? Soweit wir das sehen, wird in den Leitlinien ja nach Risiko differenziert, hier bei diesem Tumor sehr klar. Wie sehen Sie das?

Die zweite Frage ist speziell an die AkdÄ gerichtet oder vielleicht auch an die anderen: Sie sind ja eben in Ihrer Äußerung darauf eingegangen, ob der Effekt, der OS-Benefit nachhaltig ist aufs PFS. RCC ist ja ein relativ immunogener Tumor und insofern nicht mit anderen Tumoren vergleichbar. Wie sehen Sie da die Rolle des PFS überhaupt? Wir haben ja hier die Situation, dass wir einen sehr deutlichen OS-Benefit haben und beim PFS viel weniger sehen. Welche Rolle spielt das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Roigas an.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Ich möchte noch einmal auf die Risikogruppenstratifizierung aus klinischer Sicht eingehen. Das ist ein ganz wichtiger Punkt: Er symbolisiert ja letzten Endes, wo ich den Patienten in dem Verlauf seiner Erkrankung abhole, wenn ich ihn das erste Mal sehe und dann mit einer Therapie beginne. Also, prognostische Wertigkeit, keine prädiktive Wertigkeit; nur prognostisch.

Die aktuelle Studie, die wir gerade diskutieren, zeigt ja aber auch, wie wichtig es ist, dass ich diese Risikostratifizierung vornehme. Wenn man sich den guten Patientenarm anschaut, wo die Ergebnisse in Bezug auf die Kombination nicht so sind, wie es sich BMS eigentlich gewünscht hätte, wo Sunitinib eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt hat, so gibt es aus meiner Sicht ein weiteres klinisches Problem, und das ist die intermediäre Gruppe; denn die intermediäre Gruppe hängt sozusagen. Sie besteht eigentlich aus zwei Gruppen. Sie besteht aus dem Anteil an Patienten, die eher ungünstig laufen, und einem zweiten, der eben eher günstig ist, weil der Faktor „Rezidiv innerhalb eines Jahres“ zum Beispiel dazu führt, dass ein Patient, der durchaus ein sehr gutes Profil haben kann, nur sozusagen aufgrund eines Datums in diese intermediäre Gruppe fällt. Das ist ein nicht gelöstes Problem. Die Studie ist

jetzt so, dass beide Gruppen zusammengefasst sind. Aus rein medizinischer Sicht würde man sich schon auch wünschen, dass man beide Gruppen separat betrachten kann, weil es eben diese Unwägbarkeit in der intermediären Gruppe gibt. Das ist das, was ich klinisch nur unterstreichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Ich habe Sie jetzt richtig verstanden, Sie halten es im Prinzip für sinnvoll, hier nach Risikostatus zu unterteilen, auch wenn es nur ein prognostischer Faktor ist, und Sie haben zusätzlich angemerkt, dass die intermediäre Gruppe, die ja hierbei nach IQWiG eine der Subgruppen darstellt und im Anwendungsgebiet enthalten ist, unter Umständen auch Patienten enthält, die in Richtung von gutem Risiko gehen?

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Das haben Sie so richtig verstanden. Um ganz kurz auf Ihre zweite Frage einzugehen: Es ist ja gut, dass wir wieder anfangen, Nierenzellkarzinome immuntherapeutisch zu behandeln. Dies meine ich insofern, weil es durchaus Patienten gibt, die eben nur ein-, zwei-, drei-, viermal mit der Kombination behandelt werden und ein unglaubliches klinisches Ergebnis im Sinne einer Komplettremission erreichen. Ob diese dann über Jahre von Dauer ist, sei mal dahingestellt. Aber ich glaube, aus diesem Grunde sind eben auch die OS-Daten für uns von besonderer Bedeutung und nicht unbedingt die PFS-Daten so stark vordergründig zu bewerten. Es erinnert an die Zeit damals, da wir diese Patienten mit Zytokinen behandelten und auch eben immer wieder ein paar Patienten hatten, die eben erstaunlich lange von dieser Therapie profitierten. Das erleben wir jetzt wieder mit anderen Substanzen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube nicht, dass der IMDC-Score das Ende aller Diskussionen ist. Das ist ein ganz heterogener Score – neben der Thrombozytenzahl sind sehr viele indirekte Parameter darin –; aber es ist ja jetzt aus der prognostischen Relevanz in die prädiktive hineingegangen. Offensichtlich ist diese Trennung genau sauber gewesen, um diejenigen Patienten herauszuixen, die nicht oder weniger als von Sunitinib profitieren. Insofern ist das jetzt auch schon ein Stück prädiktiv geworden, weil eben die Gruppe der prognostisch Günstigen genau damit identifiziert werden konnte. Es hat ja eine hohe Bedeutung für uns, wenn es so ist, dass offensichtlich dieser Score wirklich die TKI-sensitiven Patienten nimmt und uns damit erlaubt, anders als ursprünglich gedacht, die intermediären und die Hochrisikopatienten da herauszuholen. Im Moment werden wir uns danach richten, weil der Score genau das in der Studie vorgegeben hat und es ein validierter Score ist. Er ist in der Klinik inzwischen eingeführt. Das ist natürlich weit entfernt von einem binären Score, den wir zum Beispiel jetzt bei molekularen Markern haben, wo wir sagen, schwarz-weiß. Das ist hier viel komplexer. Welche Faktoren wirklich für das Ansprechen entscheidend sind, ob das doch die Neutrophilenzahl als Einzelparameter ist, das wird man erst in viel größeren Kollektiven herausfinden. – Kann ich noch kurz eine negative Anmerkung machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Folgendes ist nicht zu vergessen: Die Zulassung geht über die Zulassungsstudie hinaus. Die nichtklarzelligen Nierenzellkarzinome waren in der Studie ausgeschlossen, sind aber in der Zulassung mit drin, und dafür haben wir keine Daten. Ich wollte es nur deutlich machen: Da ist eine Diskrepanz, die nicht riesig ist, aber schon eine relevante Population, für die wir eigentlich keine Daten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Ludwig und Herrn Spehn, dann Frau Wenzel-Seifert und anschließend Herrn Marx.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst zu dem prognostischen Score: Das sehe ich genauso, wie Herr Roigas es gesehen hat. Ich denke schon, dass man diese beiden Gruppen auch noch mal trennen muss. Die gute Gruppe – das hat Herr Wörmann eindeutig formuliert – profitiert ja definitiv nicht von der Checkpoint-Inhibitor-Therapie, aber diese beiden anderen Gruppen sind meines Erachtens durchaus noch einmal zu trennen. Wir haben das jetzt hier schon wiederholt formuliert: Es gibt kaum eine solide Tumorerkrankung, die in ihrem Verhalten so heterogen ist wie das Nierenzellkarzinom – dies ist ja auch auf genetischer Ebene inzwischen durch viele Studien sehr gut belegt –, und von daher ist es natürlich durchaus wichtig, dass wir dann auch einen vernünftigen klinischen Score dafür haben.

Der zweite Punkt ist natürlich in dieser Situation: Der Zusammenhang zwischen PFS und Overall Survial – darauf bezog sich ja Ihre Frage – hängt immer sehr davon ab, welche Alternativen existieren. Wir wissen, beim Nierenzellkarzinom haben wir sehr unterschiedliche Wirkstoffprinzipien, die wir einsetzen können. Hinzu kommt natürlich die Frage: Wie lange lebt der Patient oder die Patientin nach Progress? Das kann beim Nierenzellkarzinom sehr, sehr lange sein. Deswegen ist das Entscheidende, wie sowohl bei Herrn Roigas als auch bei Herrn Wörmann angeklungen ist, dass das Overall Survival extrem wichtig ist. Auch wenn ich mich wiederhole: 25 Monate medianes Follow-up in dem letzten Datenschnitt – den August-Schnitt kennen wir noch nicht; er kommt erst – ist eine sehr überschaubare Zeit für diese Erkrankung, und deswegen wurden und werden auch aus unserer Sicht der AkdÄ diese Daten als unsicher beurteilt, was das Überleben angeht. Wir brauchen einen relativ langen Atem, um hier ein endgültiges Urteil hinsichtlich kurativem Potenzial zu fällen. Das können wir nicht erzwingen; die Daten liegen einfach nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Spehn, dann Frau Kupas.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Noch ein kurzer Nachtrag zu den Folgetherapien. Wenn es möglich war, dass die Patienten, wie ab 2017 gegeben, im Cross-over dann mit Nivolumab und Ipilimumab behandelt wurden, so haben Sie ja diese Daten. Können Sie dann nicht auch die Daten berechnen, wie diejenigen Patienten liefen, die entsprechend den Leitlinien bei Progress Ipilimumab mono bekommen haben? Das waren ja diese 25 Prozent. Wie sind sie gelaufen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Kupas; so kann Herr Staudigl ja in der Zwischenzeit mit dem Taschenrechner schon einmal suchen, und dann haben wir die Frage auch schon beantwortet. Anschließend machen wir weiter; dann sind Sie dran, Frau Wenzel.

Frau Dr. Kupas (BMS): Noch eine kurze Bemerkung zum Follow-up der Studie. Wir haben im Dossier einen späteren Datenschnitt dargestellt als in der Publikation und haben da ein Mindest-Follow-up von 30 Monaten, also wirklich einen reiferen Datenschnitt. Das wollte ich nur noch einmal klarstellen. – Jetzt übergebe ich an Herrn Staudigl für den Taschenrechnerbeleg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Staudigl mit der Nivolumab mono.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Eine sehr gute Frage. Ich hätte tatsächlich noch mit einem anderen Kommentar bzw. einer Frage kurz angefangen. Bezüglich des nichtklarzelligen Nierenzellkarzinoms ist es klar: Diese Patienten wurden im Rahmen dieser Studie ausgeschlossen. Nichtsdestotrotz hat aber auch die EMA anerkannt, dass aufgrund des Wirkmechanismus davon auszugehen ist, dass die Patienten mit nichtklarzelligem Nierenzellkarzinom von der Kombinationstherapie profitieren. Es gibt ja auch Daten zu Nivolumab-Monotherapie beim nichtklarzelligen Nierenzellkarzinom, die eine Wirksamkeit gezeigt hat, sodass davon auszugehen ist, dass auch die Kombinationstherapie bei den Nichtklarzellern wirksam ist.

Die Unterteilung der Intermediate-Risk-Gruppe in ein bzw. zwei Risikofaktoren ist natürlich eine sehr wichtige Frage, die wir auch in einer Post-hoc-Analyse, die jetzt auf dem ASCO gezeigt wurde, untersucht haben. In dieser Analyse haben wir gesehen, dass auch Patienten, die nur einen Risikofaktor haben, von der Kombinationstherapie profitieren und einen Vorteil gegenüber Sunitinib gezeigt haben, sodass wir sagen können, dass sowohl die Gesamtpopulation der Intermediate-Risk-Gruppe als auch die Poor-Risk-Gruppe von der Kombinationstherapie profitieren und eben diesen Gesamtüberlebensvorteil zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es ist eigentlich alles schon ein bisschen angesprochen; ich möchte es doch noch mal vertiefen. In Bezug auf die Patienten mit dem nichtklarzelligen Nierenzellkarzinom stellt sich schon die Frage, wenn sie eigentlich ansprechen oder wenn man Hinweise darauf hat, warum sie immer systematisch aus allen Zulassungsstudien ausgeschlossen werden. Das ist natürlich dann schon bedauerlich. Gut, aber das ist ja jetzt so.

Meine zweite Frage wäre dann: Wie werden diese Patienten eigentlich behandelt, und wie viele sind das ungefähr prozentual?

Die dritte Frage: Herr Roigas, Sie hatten erwähnt, dass es schon mal Immuntherapien gegeben hat. Es gibt auch immer noch eine Immuntherapie, die wir in der zVT mitführen, das Temsirolimus, das bei den Patienten mit einem hohen Risiko immerhin einen OS-Vorteil gezeigt hat und eigentlich bislang der einzige Wirkstoff für diese Patienten mit einem OS-Vorteil war. Nun haben wir immer gehört, das werde aber nicht oder nur ganz wenig eingesetzt. Vielleicht könnten Sie das einmal erläutern, warum dies eigentlich nicht geschieht. Warum wird das Sunitinib vorgezogen, oder ist das überhaupt so?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Roigas.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Vielleicht noch einmal kurz zu Ihrer letzten Frage nach der Rolle von Temsirolimus. Es ist richtig, das Temsirolimus hatte damals OS-Vorteile gezeigt. Ich glaube, dass man in der klinischen Situation bei solchen Patienten versucht, das in Bezug auf eine mögliche Remission aktivere Präparat einzusetzen. Da gilt eigentlich schon ein TKI – oft ist es halt das Sunitinib – als eine Substanz, bei der man eine gewisse höhere Remissionsrate erzielt.

Das kann damit zusammenhängen, dass zum Beispiel symptomatische Metastasen da sind – Wirbelsäule, Leber, wie auch immer –, wobei man einfach versucht, mit einer Remission erneut eine Linderung der Beschwerden des Patienten zu erreichen. Dann hat man anschließend immer noch das Temsirolimus in der Reserve. So habe ich es oft erlebt und glaube, da ein gewisses Konzept auch bei den Therapeuten beobachtet zu haben. Dass in der aktuellen Situation Temsirolimus nicht mehr so eingesetzt wird, liegt wohl einfach auch an den vielen neuen Substanzen, die wir für diese Gruppe mit schlechter Prognose haben. Da ist zum Beispiel auch noch das Cabozantinib. Wir haben jetzt die vorliegende Studie für diese Patienten. Also, das Temsirolimus als eine Substanz, die im Vergleich zu anderen Substanzen wenig Remissionen erzeugt, ist meines Erachtens dadurch einfach im klinischen Setting nicht sehr gut angekommen oder, so sage ich einmal, fast überholt. – Man kann das natürlich gerne jetzt noch einmal kommentieren; aber so ist die reale Welt, glaube ich.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es wundert mich schon: Wir haben einen OS-Vorteil bei Temsirolimus nachgewiesen. Für alle anderen, die Sie angeführt haben, so für Sunitinib und Cabozantinib, das wir auch vor nicht ganz so langer Zeit hier in der Nutzenbewertung hatten, gab es ja auch diese Differenzierung nicht. Nun können wir es ja nicht sagen. Es wird dann zwar in einigen Leitlinien gesagt, ja, die werden jetzt auch mit auf die Hochrisikogruppe übertragen, aber den Nachweis für den OS-Vorteil gibt es ja eigentlich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich verstehe Ihren Punkt. Allerdings fällt es uns wirklich schwer, das Temsirolimus so hochzuloben. Die randomisierte Studie war zwar gegen Interferon mit einer Überlebenszeit von zehn Monaten, keine drei Monate länger als der Interferon-Arm, das PFS war fünf Monate oder sogar weniger, und die Remissionsrate lag unter 10 Prozent. So ein Knaller ist das nicht.

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das wollte ich wissen!)

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Das mit dem „Knaller“ würde ich genau so unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben Sie Frau Wenzel den Gefallen getan, den sie haben wollte. Ich weiß schon, was wir bei der nächsten Runde diskutieren. – Wen haben wir jetzt noch?

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Zum kurzen ersten Teil der Frage, Klarzeller und Nichtklarzeller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte; genau.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wie werden denn die Nichtklarzeller eigentlich behandelt, und wie hoch ist der Anteil?

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Der Anteil liegt ungefähr bei 20 Prozent. Das heißt, 80 Prozent der Patienten haben zumindest einen klarzelligen Anteil. Die anderen Patienten gelten dann als solche mit nichtklarzelligem Nierenzellkarzinom.

Das Problem ist, dass auch diese Gruppe in sich extrem heterogen ist. Es gibt einen höheren Anteil in dieser Gruppe, der etwa 15 Prozent der Gesamtpopulation ausmacht, die sogenannten papillären Nierenkarzinome, und dann noch einen kleineren Anteil, vielleicht 3, 4, 5 Prozent, sogenannte chromophobe Nierenzellkarzinome, und darüber hinaus gibt es noch so ein Durcheinander von seltenen Tumoren.

Zumindest in der Vergangenheit war es so, sowohl in der Zytokin-Ära als auch in der TKI-Ära, dass die Ergebnisse, die man beim klarzelligen Nierenkarzinom mit den jeweiligen Substanzgruppen erreichte, formal gesehen auf die anderen Tumorsubgruppen des Nierenkarzinoms nicht übertragen werden konnten. Zum Beispiel haben die Klarzeller die von-Hippel-Lindau-Mutation: Deswegen ist die Angiogenese hochgefahren, deswegen funktionieren TKIs so gut. Das ist eben bei den Nichtklarzellern nicht so. Das sind Gründe dafür, dass bei geringer Patientenanzahl und nicht gut beschriebenen molekularen Veränderungen der Einsatz der neuen Substanzen einfach nicht so stark ist.

Wir haben inzwischen etliche Studien, die sich mit neueren Präparaten und auch mit Immuntherapieansätzen für diese nichtklarzelligen Gruppen befassen. Aber da sind wir noch weit weg von ganz konkreten Zulassungsstudien; so würde ich es vorsichtig ausdrücken. Also, auch da passiert etwas, aber es sind halt viel weniger Patienten, es ist viel schwieriger, Studien durchzuführen. – Ich weiß nicht, ob Ihnen das so reicht. Aber so ist meine Wahrnehmung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich jetzt Herrn Marx, dann Frau Müller.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage zum PD-L1-Status. Im Dossier haben Sie dargestellt, dass es eine Effektmodifikation in der Gruppe mit intermediärem Risiko für den Endpunkt OS anhand des PD-L1-Status gab. Da wurde für die Gruppe mit negativem PD-L1-Status das OS-Ergebnis nicht mehr signifikant. Haben Sie dafür einen Erklärungsansatz, insbesondere vor dem Hintergrund, dass ja der Beitrag von Ipilimumab zur Wirksamkeit hier in der Kombinationstherapie kontrovers diskutiert wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Herr Staudigl.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Noch einmal nur ganz kurz zum PD-L1-Status der Patienten: Generell war der PDL-1-Status und der Einfluss auf das Gesamtüberleben Thema einer explorativen Analyse im Rahmen der CheckMate-214-Studie. Wir sind der Meinung, dass der PD-L1-Status kein prädiktiver Marker für die Wirksamkeit der Kombinationstherapie beim Nierenzellkarzinom ist, aus verschiedensten Gründen: Der PD-L1-Status ist ja sehr heterogen, sehr variabel, je nachdem, wo er und wann er bestimmt wird, sodass er für diese Analyse nicht geeignet ist. Ich glaube, das Entscheidende und das Wichtigste hierbei ist, dass wir den Gesamtüberlebensvorteil unabhängig vom PD-L1-Status gegenüber Sunitinib

im Rahmen dieser Studie zeigen können. Welchen Einfluss Ipilimumab hier noch zusätzlich hat, wäre meiner Meinung nach Gegenstand einer zusätzlichen Studie, die man dazu aufsetzen müsste, um genau diesen Aspekt oder den Einfluss von Ipilimumab dann noch zusätzlich zu untersuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, das reicht? – Dann habe ich Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Jetzt sind eigentlich die Fragen beantwortet; sie wurden aus meiner Sicht gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, Frau Kupas, nochmals aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen.

Frau Dr. Kupas (BMS): Danke, Herr Professor Hecken. – Wir haben jetzt relativ intensiv diskutiert, wir haben über die Reifheit unserer Daten diskutiert. Wir sehen unsere Daten als reif an, wir haben ein 30-Monats-Mindest-Follow-up. Wir haben hier einen sehr, sehr großen OS-Vorteil. Wir können natürlich noch nicht sagen, ob diese Therapie kurativ ist. Wir sind aber hier generell im palliativen Setting und sehen einfach diesen erheblichen Vorteil von 34 Prozent Risikoreduktion des Versterbens bei der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib.

Wir haben auch darüber gesprochen, ob das Poor Risk und das Intermediate Risk prädiktiv oder prognostisch sind. Wir sehen zwischen diesen beiden Populationen keine prädiktiven Werte. Wir haben die Subgruppenergebnisse dazu angeschaut; da gibt es keine Interaktionen. Wir sehen es aus methodischer Sicht als angemessen an, die gesamte Population zu betrachten. Es zeigen sich aber in den Endpunkten auch in den Teilpopulationen konsistente Ergebnisse.

Insgesamt sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an; denn wir haben diesen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben. Wir sehen beim FKSI-15 eine verbesserte Lebensqualität und Morbidität in dem gemeinsamen Komplex, und wir sehen auch einen erheblichen Vorteil bei den schweren UEs, denjenigen von Grad 3 und 4.

Wir bitten Sie, unsere Argumente jetzt in Ihrer Bewertung zu berücksichtigen, und bedanken uns für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Das werden wir tun. Selbstverständlich werden wir abzuwägen haben, was die letzte gute Dreiviertelstunde hier an neuen, an weitergehenden Erkenntnissen gebracht hat.

Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-264-z Ipilimumab

Stand: Dezember 2018

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

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab
zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	*nicht angezeigt*
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018 – Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), Stand: 7. Dezember 2017; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT verordnungsfähig sind: – Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur *First-Line*-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet.
Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	
Cabozantinib L01XE26 CABOMETYX™	CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell carcinoma*, RCC): − bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1) − bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).
Pazopanib L01XE11 Votrient®	<u>Nierenzellkarzinom (*renal cell carcinoma* – RCC)</u> Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	<u>Nierenzellkarzinom</u> Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.
Sunitinib L01XE04 Sutent®	<u>Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC)</u> SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Tivozanib L01XE34 Fotvida®	Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
mTOR-Inhibitoren	
Temsirolimus L01XE09 Torisel®	<u>Nierenzellkarzinom</u> Torisel ist angezeigt zur *first-line*-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell carcinoma*, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).
Zytokine	
Aldesleukin L03AC01 Proleukin® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind: − Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr − Metastatischer Befall in mehr als einem Organ − Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie. Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden.
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: *[…]* − Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-264-z

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	28. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 5
3.2 Cochrane Reviews 9
3.3 Systematische Reviews 12
3.4 Leitlinien 34
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 55
Referenzen 57
Anhang 60

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

„Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nierenzellkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.04.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1272 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 27 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2018 [10].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib vom 19. April 2018.

Siehe auch IQWiG, 2018 [20].

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24.08.2017):

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥3) Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Temsirolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Axitinib oder Sorafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [11].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 5. April 2018

Siehe auch IQWiG, 2017 [16,17]

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. September 2016):

CABOMETYX™ ist indiziert (renal cell für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib (Ablauf der Befristung) vom 21. September 2017

Siehe auch IQWiG, 2017 [15].

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. September 2012):

Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sorafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)

Siehe auch IQWiG, 2016 [18].

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):

Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [9].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet).

Siehe auch IQWiG, 2016 [19]

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 04.04.2016):

Nierenzellkarzinom (RCC)

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Everolimus

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Everolimus

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sunitinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Sunitinib

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2009 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Rücknahme eines Auftrags an die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie: Interferon alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie; vom 15. Oktober 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2009 beschlossen, den Auftrag an die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie zur Erstellung einer Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von

> Interferon alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie

zurückzunehmen.

3.2 Cochrane Reviews

Unverzagt S et al, 2017 [25].

Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma (Review).

Fragestellung

To assess the effects of immunotherapies either alone or in combination with standard targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and their efficacy to maximize patient benefit.

Methodik

Population:

- Participants diagnosed with all types of histologically confirmed mRCC including stage IV (T4 any N M0, any T any N M1)

Intervention:

at least one immunotherapeutic agent:

1. ILs alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies.
2. IFN- α alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies.
3. Vaccine treatment (dentritic cell (DC)-mediated, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) with tumour antigen, tumourassociated peptides) alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies.
4. Adoptive T-cell therapies.
5. Targeted immunotherapy (checkpoint inhibitors) either alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies.
6. Other immunotherapies identified from the searches.

Komparator:

current standard therapy in the form of:

- targeted therapies in first-, second- or third-line therapies;
- immunotherapies and targeted therapies (IFN-α plus bevacizumab) in first-line therapy

Comparisons

1. IFN-α alone versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC.
2. IFN-α combined with targeted therapies versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC.
3. IFN-α alone versus IFN-α plus bevacizumab in first-line therapy of mRCC.
4. IFN- α plus bevacizumab versus standard targeted therapies in first-line therapy of mRCC.*
5. Vaccine treatment versus standard therapies in first-line therapy of mRCC.
6. Targeted immunotherapies versus standard targeted therapy in previously treated patients with mRCC.*

- *We identified no studies comparing current standard therapies against adoptive T-cell therapies (experimental intervention 4) and other immunotherapies (experimental intervention 6).

Endpunkt:

Primary outcomes

1. Overall survival (OS) including one-year mortality.
2. Quality of life (QoL).
3. Adverse events (AEs) (grade 3 or greater).

Secondary outcomes

1. Progression-free survival (PFS) (progression may have been measured using clinical or radiological indices).
2. Tumour remission (both partial and complete remission).

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 10/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool
- quality of evidence using GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

8 RCTs/quasi-RCTs, 4732 participants

Charakteristika der Population:

- We excluded studies that focused on patients with locally advanced disease.

Qualität der Studien:

Studienergebnisse:

First-line therapy (in previously untreated patients)

IFN-α compared with temsirolimus or sunitinib

- probably increases one-year overall mortality (RR 1.30, 95% CI 1.13 to 1.51; 2 studies; 1166 participants; moderate-quality evidence)
- may lead to similar quality of life (QoL) (no clinically important differences e.g. MD -5.58 points, 95% CI -7.25 to -3.91 for Functional Assessment of Cancer - General (FACT-G); 1 study; 730 participants; low-quality evidence)
- may slightly increase the incidence of adverse events (AEs) grade 3 or greater (RR 1.17, 95% CI 1.03 to 1.32; 1 study; 408 participants; low-quality evidence).

IFN-α + temsirolimus compared with temsirolimus

- probably no difference for one-year overall mortality (RR 1.13, 95% CI 0.95 to 1.34; 1 study; 419 participants; moderate-quality evidence)
- may increase the incidence of AEs of 3 or greater (RR 1.30, 95% CI 1.17 to 1.45; 1 study; 416 participants; low-quality evidence)

IFN-α compared with IFN-α + bevacizumab

- may slightly increase one-year overall mortality (RR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.36; 2 studies; 1381 participants; low-quality evidence)
- may decrease the incidence of AEs of grade 3 or greater (RR 0.77, 95% CI 0.71 to 0.84; 2 studies; 1350 participants; moderate-quality evidence)
- IFN-α + bevacizumab compared with sunitinib
- may lead to similar one-year overall mortality (RR 0.37, 95% CI 0.13 to 1.08; 1 study; 83 participants; low-quality evidence)
- may lead to similar incidence of AEs of grade 3 or greater (RR 1.18, 95% CI 0.85 to 1.62; 1 study; 82 participants; low-quality evidence)

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

- keine Studie eingeschlossen

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidence of moderate quality demonstrates that IFN-α monotherapy increases mortality compared to standard targeted therapies alone, whereas there is no difference if IFN is combined with standard targeted therapies. Evidence of low quality demonstrates that QoL is worse with IFN alone and that severe AEs are increased with IFN alone or in combination. There is low-quality evidence that IFN-α alone increases mortality but moderate-quality evidence on decreased AEs compared to IFN-α plus bevacizumab. Low-quality evidence shows no difference for IFN-α plus bevacizumab compared to sunitinib with respect to mortality and severe AEs.

3.3 Systematische Reviews

Schmidt E et al, 2018 [24].

Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis.

Fragestellung

To indirectly assess efficacy of cabozantinib versus standard-of-care (SoC) comparators in the first-line treatment of aRCC.

Methodik

Population:

- adult patients ≥ 18 years of age with previously untreated aRCC.

Intervention:

- cabozantinib

Komparator:

- standard-of-care (SoC)

Endpunkte:

- overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- 07/2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The study quality of selected studies was systematically appraised using the NICE check-list

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies

Charakteristika der Population:

- The overall study populations were heterogeneous in terms of risk groups; some studies included favorable risk patients.

Qualität der Studien:

- studies were mostly considered to be of good quality, while a frequent source of potential bias was open-label design, which was reduced by involving an independent imaging-review committee in some of the studies.

Studienergebnisse:

- In intermediate-risk patients, HRs (95% confidence interval) for PFS were 0.52 (0.33, 0.82), 0.46 (0.26, 0.80), 0.20 (0.12, 0.36), and 0.37 (0.20, 0.68) when cabozantinib was

compared with sunitinib, sorafenib, interferon (IFN), or bevacizumab plus IFN, respectively.

- In poor-risk patients, the NMA also demonstrated significant superiority in terms of PFS for cabozantinib; HRs were 0.31 (0.11, 0.90), 0.22 (0.06, 0.87), 0.16 (0.04, 0.64), and 0.20 (0.05, 0.88), when cabozantinib was compared with sunitinib, temsirolimus, IFN, or bevacizumab plus IFN, respectively.
- When the overall study populations were compared, the results were similar to the subgroup analyses. OS HRs in all analyses favored cabozantinib, but were not statistically significant.

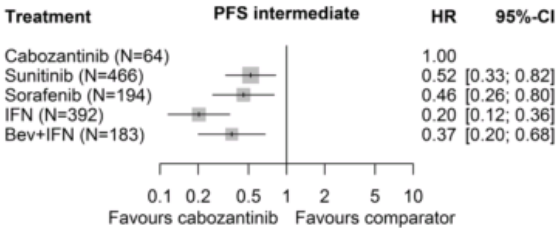


Fig. 2 PFS network meta-analysis forest plots — intermediate-risk group *Bev*: bevacizumab; *HR*: hazard ratio; *IFN*: Interferon; *PFS*: progression-free survival

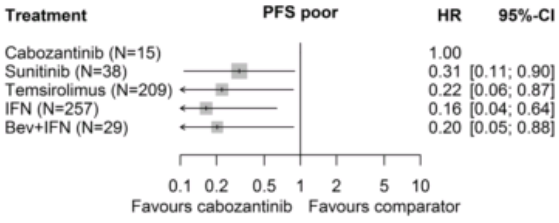


Fig. 3 PFS network meta-analysis forest plots — poor risk-group *Bev*: bevacizumab; *HR*: hazard ratio; *IFN*: interferon; *PFS*: progression-free survival

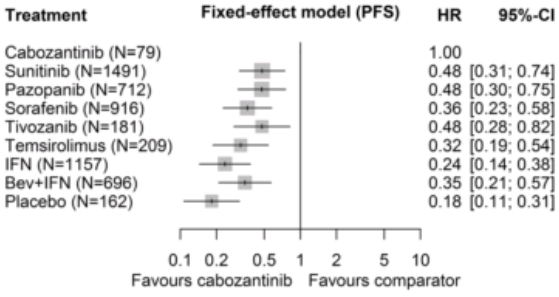


Fig. 4 PFS network meta-analysis forest plots — overall-risk group *Bev*: bevacizumab; *HR*: hazard ratio; *IFN*: interferon; *PFS*: progression-free survival

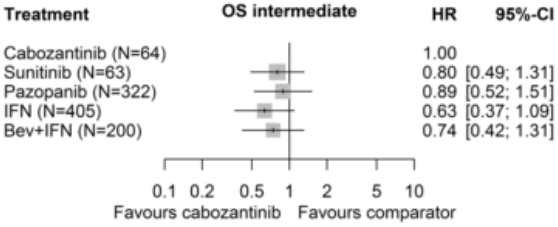


Fig. 5 OS network meta-analysis forest plots — intermediate-risk group. *Bev*: bevacizumab; *HR*: hazard ratio; *IFN*: interferon; *OS*: overall survival

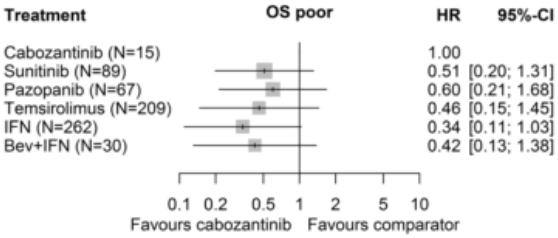


Fig. 6 OS network meta-analysis forest plots — poor-risk group. *Bev*: bevacizumab; *HR*: hazard ratio; *IFN*: interferon; *OS*: overall survival

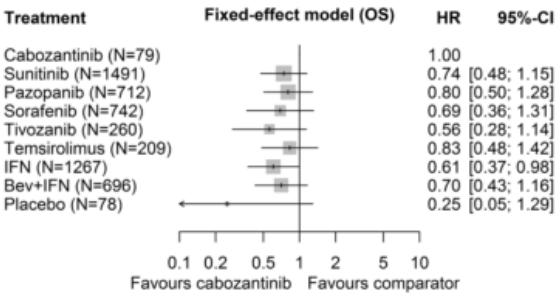


Fig. 7 OS network meta-analysis forest plots — overall-risk group. *Bev*: bevacizumab; *HR*: hazard ratio; *IFN*: interferon; *OS*: overall survival

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results suggest that cabozantinib significantly increases PFS in intermediate-, and poor-risk subgroups when compared to standard-of-care comparators. Although overall populations included favorable risk patients in some studies, the results seen were consistent with the subgroup analyses.

Wei C et al, 2018 [27].

Efficacy of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis of the literature on the efficacy of the targeted therapies in the treatment of advanced RCC and, via an indirect com-parison, to provide an optimal treatment among these agents.

Methodik

Population:

- patients with advanced RCC

Intervention/ Komparator:

Targeted therapies via an indirect comparison

Endpunkte:

- progression free survival (PFS)
- overall survival (OS)
- objective response rate (ORR)

Recherche/Suchzeitraum:

- 01/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 studies

Charakteristika der Population:

- Patients of any age, sex, or mRCC stage

Qualität der Studien:

- twenty-four studies scored a 5 because the description of randomization and technique was adequate.
- the other six studies scored a 3 on the Jadad scale because the description of double-blind or the method of blinding was inappropriate

Studienergebnisse:

VEGF(r)-TKI & mTOR inhibitor vs placebo

- Compared with placebo, VEGF(r)-TKI & mTOR inhibitor were associated with improved PFS (HR: 0.45; 95% CI: 0.40-0.51; P<0.001), improved OS (HR: 0.88; 95% CI, 0.78-1.00; P=0.05) and higher ORR (RR: 2.21; 95% CI, 1.53-3.91; P<0.001)

VEGF(r)-TKI & mTOR inhibitor vs IFN-α

- Compared with IFN-α, VEGF(r)-TKI & mTOR inhibitor were associated with improved PFS (HR: 0.62; 95% CI, 0.57-0.68; P<0.001) improved OS (HR: 0.80; 95% CI, 0.70-0.91; P<0.001) and higher ORR (RR: 2.30; 95% CI, 1.83-2.90; P<0.001)

Efficacy of sorafenib and BEV + IFN-α

- Three trials compared sorafenib combination vs sorafenib; there was no significant difference with regard to PFS and OS, but with a higher ORR
- Three trials compared single or combination VEGF(r)- -TKI & mTOR inhibitor vs BEV + IFN-α; there was no significant difference with regard to PFS, OS, or ORR

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our data suggest that targeted therapy with VEGF(r)-TKI & mTOR inhibitor is associated with superior efficacy for treating advanced RCC with improved PFS, OS and higher ORR compared to placebo and IFN-α. In summary, here we give a comprehensive overview of current targeted therapies of advanced RCC that may provide evidence for the adequate targeted therapy selecting.

Edwards SJ et al, 2018 [4].

Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation.

Fragestellung

- evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of axitinib, best supportive care (BSC), cabozantinib, nivolumab, everolimus for treated amRCC in line with their respective marketing authorisations
- identify key areas for further primary and secondary research.

Methodik

Population:

- Patients with previously treated amRCC

Intervention:

For people who have received previous VEGF-targeted therapy:

- axitinib
- cabozantinib
- everolimus
- nivolumab
- sunitinib

Komparator:

- The interventions listed above compared with each other
- BSC

Endpunkte:

- Overall survival
- Progression-free survival
- Response rates
- Adverse events of treatment
- HRQoL

Recherche/Suchzeitraum:

- From inception to 01 and 07/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Study quality was assessed according to recommendations by the CRD and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.
- Study quality for the non-randomised studies was assessed using the Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions (ROBINS-I) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twelve studies (n = 4144) met the inclusion criteria: four RCTs (one double-blind RCT and three open-label RCTs) and eight non-RCTs (six retrospective cohort studies and two crossover RCTs in which only second-phase data were relevant).

Charakteristika der Population:

- Populations were predominantly male and white, and the mean age was generally between 60 and 70 years.
- When reported, most patients had stage 3 or 4 clear-cell renal cell carcinoma (RCC) and reasonably good baseline performance status.

Qualität der Studien:

- Siehe Anhang

Studienergebnisse:

- The primary PFS analysis, based on two RCTs (RECORD-1 and METEOR), included cabozantinib, everolimus and BSC and showed statistically significant benefits for cabozantinib and everolimus compared with BSC (HR 0.17, 95% CrI 0.12 to 0.24; and HR 0.33, 95% CrI 0.25 to 0.43, respectively), and for cabozantinib compared with everolimus (HR 0.51, 95% CrI 0.41 to 0.63).
- The primary OS analysis, based solely on RCT data, included cabozantinib, everolimus, nivolumab and BSC, and did not show statistically significant benefits for any treatment
- The primary ORR analysis, based on three RCTs including cabozantinib, everolimus, nivolumab and BSC, showed statistically significant benefits of all treatments compared with BSC.
- Cabozantinib and nivolumab resulted in statistically significant improvements in ORR compared with everolimus (OR 6.67, 95%CrI 3.28 to 12.78; and OR 6.18, 95%CrI 3.75 to

9.84, respectively). The difference between nivolumab and cabozantinib was not statistically significant for ORR compared with BSC.

- Treatments could not be compared using MTC for HRQoL as different measures and tools were used for assessments.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The RCT evidence suggests that cabozantinib is likely to be the most effective for PFS and OS, closely followed by nivolumab. All treatments appear to delay disease progression and prolong survival compared with BSC, although the results are heterogeneous. The economic analysis shows that at list price everolimus could be recommended as the other drugs are much more expensive with insufficient incremental benefit. The applicability of these findings to the NHS is somewhat limited because existing confidential patient access schemes could not be used in the analysis. Future work using the discounted prices at which these drugs are provided to the NHS would better inform estimates of their relative cost-effectiveness.

Kommentare zum Review

- Limitations: Treatment comparisons were limited by the small number of RCTs. However, the key limitation of the analysis is the absence of the drug prices paid by the NHS, which was a limitation that could not be avoided owing to the confidentiality of discounts given to the NHS.
- Funding: The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme.

Rousseau B et al, 2016 [23].

First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

Performing a systematic review and network meta-analysis in order to compare clinical outcomes and safety profiles of five recommended first-line antiangiogenic drugs in cytokine-naive patients with mRCC.

Methodik

Population:

- mRCC inpatients not pretreated with cytokines

Intervention/Komparator:

- first-line treatment: any pair of the following interventions: placebo, interferon alpha-2a, sorafenib, pazopanib, sunitinib, axitinib, bevacizumab plus interferon alpha-2a

Endpunkte:

- objective response rate (ORR, including complete and partial response)
- disease control rate (DCR, including ORR and stable disease) according to RECISTvs.1.0 or 1.1
- PFS, OS
- safety outcomes of interest: number of patients experiencing drug temporary interruption, permanent discontinuation, dose reduction, overall rate of all and high-grade (grade ≥3) toxicities, hypertension, fatigue, nausea, anorexia, loss of weight, hand-foot skin reaction (HFSR), diarrhea, and anemia.

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 07/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Gemäß Cochrane risk of bias tool

Netzwerk-Metaanalyse

- Bayesian hierarchical model. This model incorporates heterogeneity between multiple trials of the same pairof treatments and adds a random effect for each treatment pair to allow for inconsistency in the model.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs / 4282 patients (19 treatment arms in network meta-analysis)

Charakteristika der Population:

Characteristics of included studies and efficacy results.

Study, year	RCT treatment arms	No. of patients	Cross-over, n	Median PFS			Median OS		
				mo	HR (CI 95%)	p value	mo	HR (CI 95%)	p value
Escudier et al. (2007a, 2009a), Negrier et al. (2010)[a]	Sorafenib	7784	NR	5.8	0.48 (0.32–0.73)	NR	17.8[b]	0.88	0.146[b]
	Placebo			2.8			15.2[b]	(0.74–1.04)[b]	
Motzer et al. (2007, 2009)	Sunitinib	375	0	11	0.539	<0.001	26.4	0.821	0.051
	Interferon alpha-2a	375	25	5	(0.451–0.643)		21.8	(0.673–1.001)	
Motzer et al. (2013b, 2014)	Pazopanib	557	NA	8.4	1.05 (0.90–1.22)	NR	28.4	0.91	0.28
	Sunitinib	553		9.5			29.3	(0.76–1.08)	
Rini et al. (2008, 2010)	Bevacizumab + Interferon alpha-2a	363	NA	8.5	0.71 (0.61–0.83)	< 0.0001	18.3	0.86	0.069
	Interferon alpha-2a	369		5.2			17.4	(0.73–1.01)	
Escudier et al. (2007b), Melichar et al. (2008), Escudier et al. (2010)	Bevacizumab + Interferon alpha-2a	327	0	10.2	0.61 (0.51–0.73)	<0.0001	23.3	0.86	0.1291
	Placebo+ Interferon alpha-2a	322	13	5.4			21.3	(0.72–1.04)	
Sternberg et al. (2010, 2013)[a]	Pazopanib	155	NR	11.1	0.4 (0.27–0.60)	<0.0001	22.9	0.82	NR
	Placebo	78		2.8			23.5	(0.57–1.16)	
Escudier et al. (2009b)	Sorafenib	97	44	5.7	0.88 (0.61–1.27)	0.5	NR	NR	NR
	Interferon alpha-2a	92	50	5.6					
Négrier et al. (2011)	Temsirolimus + Bevacizumab	88	NA	8.2	NR	NR	NR	NR	NR
	Sunitinib	42		8.2					
	Bevacizumab+ Interferon alpha-2a	40		16.8					
Hutson et al. (2013)	Axitinib	192	NA	10.1	0.77 (0.56–1.05)	0.036 (unilateral)	NR	NR	NR
	Sorafenib	96		6.5					

PFS = progression-free survival; OS = overall survival; HR = hazard ratio; CI 95% = confidence interval 95%; CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; reported; NA = not applicable.

[a] Data restricted to cytokine-naïve patients.

[b] Data including cytokine-naive and cytokine-pretreated patients.

Hinweis: „No. of patients" in der ersten Zeile heißt 77 und 84 anstatt 7784.

Qualität der Studien:

Study	Year	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome	Selective outcome report	Other source of bias	Comments
Escudier et al. [5]	2007	low	low	low	low	low	no	-
Motzer et al.[4]	2007	low	low	high	low	low	no	Not blinded
Motzer et al. [16]	2013	low	low	high	low	low	no	Not blinded
Rini et al. [8]	2008	low	low	high	unclear	low	no	CONSORT diagram incomplete
Escudier et al.[9]	2007	low	low	low	unclear	low	no	Toxicity not evaluated at primary endpoint cut off
Sternberg et al. [29]	2010	low	low	low	low	low	yes	Performed mainly in countries without access to other antiangiogenics during trial
Escudier et al. [31]	2009	low	low	high	low	low	no	-
Negrier et al. [43]	2011	low	low	high	unclear	low	yes	Imbalance in patient characteristics after randomization
Hutson et al [10]	2013	low	low	high	low	low	no	Not blinded ; different number of drug definitive interruption in the text and the flow chart

Studienergebnisse:

Wirksamkeit

Direkte Vergleiche (Meta-Analyse): Antiangiogenic agents vs placebo or interferon alpha-2a

Progression-free survival

Antiangiogenic agents significantly improved PFS compared with placebo or interferon alpha-2a (HR = 0.60; 95% CI 0.51–0.62; p < 0.00001), signifkante Heterogenität (p=0.01, I^2= 66%) (6 studies).

Overall survival

Antiangiogenic drugs significantly prolonged OS compared with placebo or interferon alpha-2a (HR = 0.85; 95% CI 0.78–0.93, p = 0.0004), keine signifkante Heterogenität (p=0.99, I2= 0%) (5 studies).

Objective response rate

Antiangiogenic drugs significantly improved ORR compared with placebo or interferon alph-2a (OR = 3.96; 95% CI 1.78–8.83; p = 0.0007), signifkante Heterogenität (p=0.0002, I2= 82%) (5 studies).

Disease control rate

Antiangiogenic drugs significantly improved DCR compared with placebo or interferon alph-2a (OR = 2.77; 95% CI 1.94–3.97; p <0.0001), keine signifkante Heterogenität (p=0.10, I^2= 52%) (4 studies).

Safety

permanent treatment discontinuation due to toxicity:

No increased risk with antiangiogenic drugs when compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 1.22; 95% CI 0.81–1.84; p = 0.34, I^2= 79%) (9 studies)

temporary treatment interruption:

antiangiogenic drugs were associated with a significant increase when compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 2.46; 95% CI1.38–4.38; p < 0.00001; I2= 89%) (6 studies)

dose reduction:

antiangiogenic drugs were associated with a significant dose reduction when compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 2.13; 95% CI 1.47–3.08; p = 0.002; I^2= 77%) (7 studies)

Indirekte Vergleiche (Netzwerk-Metaanalyse)

Hinweis: Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse zu den einzelnen Sicherheits-Endpunkten werden in der Synopse nicht dargestellt.

Network: 18 arms with 7 different treatments

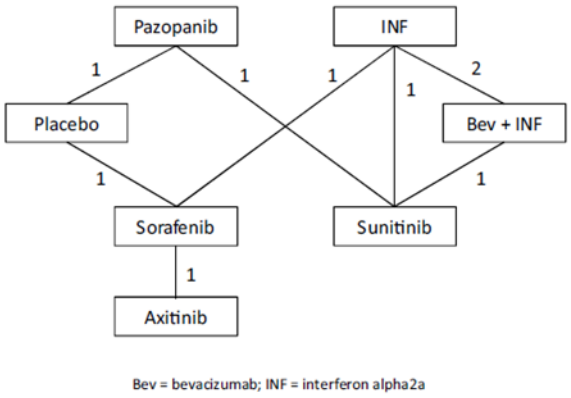


Fig. 3. Network of treatment comparisons established for the nine selected two-arm clinical trials. Lines between agents represent direct comparisons. The numbers represent the number of trial arms providing direct comparison between the angiogenic agents. Bev = bevacizumab; INF = interferon alpha2a.

6-month progression-free survival

- There was a significant increase in 6-month PFS in favor of sunitinib versus sorafenib: OR (95% CI 1.8 (1,1–3,1))

- The five antiangiogenic drugs showed statistically significant improved 6-month PFS compared with interferon alpha-2a or placebo (OR siehe Table 2).
- Treatment comparisons showed no significant difference between sunitinib, pazopanib, axitinib and beva-cizumab plus interferon alpha-2a (OR siehe Table 2).

1-year survival

- Treatment comparisons demonstrated a significant improvement in patients treated with pazopanib compared to those receiving interferon alpha-2a or placebo: OR (95% CI): 1,6 (1,1–2,4) bzw. 1,8 (1,2–2,7)
- A similar trend was observed for sunitinib and bevacizumab plus interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a: OR (95% CI): 1,4 (1,0–1,9) bzw.1,3 (1,0–1,6)
- There was no significant difference in 1-year survival between the four antiangiogenic treatment (keine Daten für Axitinib, OR siehe Table 2).

Objective response rate and disease control rate

- OR siehe Table 2
- No significant difference in DCR between the five antiangiogenic drugs.
- All antiangiogenicdrugs showed significant improvement of DCR compared with placebo or interferon alpha2a.

Table 2
Efficacy of antiangiogenic agents in terms of 6-month progression-free survival (a), 1-year overall survival (b), and disease control rate (d) in cytokine-naive patients.

(a)						
SUN						
1,1 (0,8–1,4)	**PAZ**					
1,3 (0,9–1,9)	1,2 (0,8–1,8)	**BEV**				
1,2 (0,6–2,6)	1,1 (0,5–2,4)	1,0 (0,4–2,0)	**AXI**			
1.8 (1,1–3,1)	1.7 (0,9–2,9)	1,4 (0,8–2,4)	1,5 (0,8–2,5)	**SOR**		
2.5 (1.9–3.4)	**2.3 (1.6–3.3)**	**1.9 (1,6–2.4)**	**2,0 (1,0–4.1)**	1,4 (0.8–2,2)	**IFN**	
4.5 (2.6–7.4)	**4.1 (2.5–6.6)**	**3.4 (1.9–6.1)**	**3.6 (1.7–7.3)**	**2.4 (1.4–4.0)**	1.8 (1.0–3.1)	**PBO**
(b)						
PAZ						
1,2 (0,9–1,6)	**SUN**					
1,3 (0,8–2)	1,1 (0,7–1,5)	**BEV**				
1,6 (1,1–2,4)	1,4 (1,0–1,9)	1,3 (1,0–1,6)	**IFN**			
1,4 (0.8–2,3)	1,2 (0,6–2,0)	1,1 (0,6–1,9)	0,9 (0,4–1,5)	**SOR**		
1,8 (1,2–2,7)	1,5 (0,9–2,4)	1,4 (0,8–2,3)	1,1 (0,6–1,8)	1,3 (0,9–1,8)	**PLA**	
(c)						
PAZ						
1,0 (0,8–1.3)	**SUN**					
1,2 (0,4–3.3)	1,2 (0,4–3.1)	**AXI**				
1,6 (0,7–3.4)	1,5 (0,7–3.2)	1,3 (0,6–2.4)	**SOR**			
1.6 (0,9–2.7)	1.5 (0,9–2.4)	1.3 (0,5–3.5)	1.0 (0,4–2.2)	**BEV**		
3.4 (2.2–5.3)	**3.3 (2.3–4.6)**	**2.8 (1.1–7.0)**	**2,2 (1.1–4.3)**	**2.1 (1.5–3.0)**	**IFN**	
7.6 (2.6–24)	**7.3 (2.5–22)**	**6.3 (2.3–18)**	**4.8 (2.3–11)**	**4.8 (1.6–15)**	2.2 (0.8–6.4)	**PLA**

Results are the odd ratio (OR) with 95% confidence interval in parentheses. Statistically significant results are in bold. The ORs > 1 favor the column-defining treatment. The ORs < 1 favor the line-defining treatment. SUN = sunitinib; PAZ = pazopanib; BEV = bevacizumab; IFN = interferon alpha-2a; SOR = sorafenib; PLA = placebo.

Safety

permanent treatment discontinuations:

- Sunitinib showed significantly less adverse event-related permanent treatment discontinuations compared with bevacizumab plus interferon alpha-2a (OR = 3.2; 95% CI 1.1–11; Supplementary Table 5 and Supplementary Fig. 3). Treatment comparisons showed no other significant difference between placebo, sunitinib, pazopanib, axitinib and bevacizumab plus interferon alpha-2a (OR siehe Tabelle).

PLA						
1,0 (0,2-4,5)	**SUN**					
1,2 (0,3-4.0)	1,2 (0,3-3.9)	**PAZ**				
1,2 (0,3-4.2)	1,2 (0,2-5.6)	1,0 (0,2-4,8)	**SOR**			
1,5 (0,3-7.7)	1,6 (0,5-4.9)	1,3 (0,3-6,2)	1,3 (0,3-5,3)	**IFN**		
3,1 (0.6-19)	**3,2 (1.1-11)**	2,7 (0,6-15)	2,6 (0,5-14)	2,0 (0,8-5,2)	**BEV**	
1.7 (0.2-19)	1.8 (0.1-22)	1.5 (0.1-19)	1.5 (0.2-11)	1.1 (0.1-12)	0.6 (0.0-6.7)	**AXI**

- Temporary treatment interruption was not tested because of network inconsistency.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our review and direct meta-analysis showed that most currently recommended first-line antiangiogenics provide significant 6-month PFS and 1-year OS survival benefit over interferon alpha-2a and placebo in mRCC. Bevacizumab plus interferon alpha-2a seemed to be associated with a higher rate of adverse event-related permanent discontinuations. Axitinib, pazopanib and sunitinib shared comparable efficacy but presented heterogeneous safety profiles for patients with mRCC. These diverse efficacy-toxicity patterns may help clinicians in personalizing first-line antiangiogenic treatment.

Kommentare zum Review

- Das Fazit bezüglich der Vergleiche zwischen den einzelnen antiangiogenetischen Substanzen beruht auf den indirekten Vergleichen der Netzwerk-Metaanalyse.

Wang L et al., 2015 [26].

Therapeutic effects and associated adverse events of first‐line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta‐analysis.

Fragestellung

To compare the therapeutic effects and adverse events (AE) of current first-line treatments of advanced RCC, including sorafenib, sunitinib, temsirolimus, and the combination of bevacizumab and IFN-α.

Methodik

Population:

- advanced RCC without previously cancer immunotherapy or other molecular targeted therapy

Intervention:

- antiangiogenic agents individually or in combination with interferon, without surgery or other non-antiangiogenic treatment

Komparator:

- IFN

Endpunkte:

- tumor progression,

- overall response rate (ORR),
- disease control rate (DCR)
- median progression-free survival (PFS)
- median overall survival (OS)
- number of patients who suffered grade 3/4 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 10/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool
- LoE classification:

A= appropriate and sufficient support of index of outcome assessment that with minimal risk of bias;

B= one or more high or unclear risk of bias among the quality components and with middle-level risk of bias;

C= three or more high or unclear risk of bias among the quality components and with the highest level of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs / 2736 Patienten

Charakteristika der Population:

- Keine näheren Angaben

Qualität der Studien:

- moderate quality of the included trials

Table 1 Summary of trails involved

References	Quality components	Quality level	*N*	Intervention	Control
Hudes et al. [10]	R; S and RPB; C; BR; F; ITT	B	416	Temsirolimus, temsirolimus + IFN-α-2a	IFN-α-2a
Escudier et al. [16]	R; S and RPB; C; DB; F; ITT	A	649	Bevacizumab + IFN-α (IFN)	IFN-α and placebo
Rini et al. [17]	R; S and RPB; C; NB; F; ITT	B	732	Bevacizumab + IFN-α (IFN)	IFN-α
Motzer et al. [18]	R; S and RPB; C; BR; F; ITT	B	750	Sunitinib	IFN-α-2a (IFN)
Escudier et al. [19]	R; S; C; BR; F; ITT	B	189	Sorafenib	IFN-α-2a (IFN)

R randomized, *S* stratification, *RPB* random permuted blocks, *BR* blind reviewer, *DB* double blind, *NB* non-blind, *F* follow-up, *C* controlled, *ITT* intent-to-treat

Studienergebnisse:

Wirksamkeit gegenüber INF

Tumor progression

- signifkanter Vorteil von sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT n=416) vs INF: Pooled effect estimate (3 RCT): OR 0.35 [95% CI 0.26;0.48], p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.91, I^2=0%
- Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.66)

- signifkanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1327): OR 0.64 [95%CI 0.42;0.99]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.07, I^2 =69%

Objective response rate (ORR)

- kein signifkanter Unterschied: sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT n=416) vs INF: Pooled effect estimate OR 2.06 [95 % CI 0.53;7.95], p=030; signifikante Heterogenität: p<0.001, I^2=90%
- Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.94)
- signifkanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1327): OR 2.56 [95% CI 1.91–3.42]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.20, I^2 =40%

Disease control rate (DCR)

- signifkanter Vorteil von sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT, n=416) vs INF: Pooled effect estimate OR 2.90 [95%CI 2.23; 3.78]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.41, I^2=0%
- Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.56)
- signifkanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1327): OR 2.14 [95%CI 1.65; 2.78]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.74, I^2 =0%

Median progression-free survival

- kein signifikanter Unterschied: sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750) vs INF: Pooled effect estimate HR 0.67 [95%CI 0.42;1.08], p=0.10; I^2=82%
- signifkanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1350): HR 0.68 [95%CI 0.60; 0.76], p<0.001; I^2 =0%

Median overall survival

- kein signifikanter Unterschied: sunitinib (1 RCT, n=735) vs INF: HR 0.82 [95%CI 0.67; 1.00]; p=0.05; I^2=0%
- signifkanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1350): HR 0.86 [95%CI 0.76; 0.97], p=0.01; I^2 =0%

Grade 3 or 4 adverse events

- kein signifikanter Unterschied: sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT n=416) vs INF: Pooled effect estimate OR 1.21 [95%CI 0.96;1.51], p=0.10; keine signifikante Heterogenität: p=0.60, I^2=0%
- Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.31)
- signifkanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1350): OR 2.09 [95%CI 1.66; 2.63], p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.26, I^2 =23%

Anmerkung/Fazit der Autoren

Sorafenib, sunitinib, temsirolimus, and the combination of bevacizumab with IFN are more effective in stabilizing disease [than INF]. Combined use of bevacizumab and IFN is better than sorafenib, sunitinib, and temsirolimus in ORR, PFS, and OS, but associated with higher level of AE.

Kommentare zum Review

Aussage/Fazit zum Vergleich von Bevacizumab+IFN vs Sorafenib, Sunitinib oder Temsirolimus beruht aus indirekten Vergleichen der Effektschätzer (siehe forest plots).

Iacovelli R et al, 2015 [14].

Inhibition of the VEGF/VEGFR pathway improves survival in advanced kidney cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

The effect of antiangiogenic therapies on overall survival in mRCC patients.

Methodik

Population:

- mRCC patients

Intervention:

- anti-VEGF/VEGFR agent

Komparator:

- non anti-VEGF/VEGFR agent: treatment with placebo or interferon (IFN)

Endpunkt:

- Overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- 01/2005 to 07/2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad seven-item scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs / 3469 Patienten

Charakteristika der Population:

- All studies enrolled patients with clear-cell mRCC

Qualität der Studien:

- In all trials, patients were randomly allocated, all were phase III studies, three were double-blind trials.

Author	Year	Phase	Pts	Therapy	
				Experim.	Control
Sternberg *et al.*	2013	3	435	Pazopanib	Pbo
Escudier *et al.*	2010	3	649	Beva+IFN	Pbo+ IFNα
Rini *et al.*	2010	3	732	Beva+IFN	IFNα
Motzer *et al.*	2009	3	750	Sunitinib	IFNα
Escudier *et al.*	2009	3	903	Sorafenib	Pbo

Studienergebnisse:

Wirksamkeit in Bezug auf den Endpunkt "Overall Survival"

Erstlinie

Subpopulation: treatment naïve patients

- Treatment with the anti-VEGF/VEGFR agents decreased the risk of death (HR=0.88; 95%CI, 0.79 – 0.97; *p*=0.010) compared to control (control arm: 1,149 patients: 1,071 received IFN-alph and 78 received placebo). 4 RCT, 2364 patients; keine signifikante Heterogenität (Chi^2=1.31, p=0.73, I^2=0%).
- No differences were found between the anti-VEGFR (TKIs) and the anti-VEGF agents (monoclonal antibody) in terms of the decrease in the risk of death (*p*=0.86).

Zweitlinie

keine Subgruppenanalyse durchgeführt

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study demonstrates that VEGF/VEGFR inhibition improves the overall survival in patients with metastatic clear-cell RCC. Its use as first line therapy is confirmed as the standard approach for patients in good and intermediate risk categories.

Kommentare zum Review
In 1 der 4 RCT der Subgruppenanalyse mit „treatment naïve patients" wurde gegen Plazebo verglichen (Sternberg et al. 2013: Pazopanib vs. Plazebo): A total of 1,668 patients received control treatments with IFN-alpha (1,071 patients) or with placebo (597 patients).

Iacovelli R et al, 2014 [13].

Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials.

Fragestellung

We performed a meta-analysis of published reports about antiangiogenic agents (AA) versus placebo or immunotherapy, focusing on the incidence rates and the relative risk of radiological complete response (CR) in mRCC.

Methodik

Population:

- mRCC patients with good or intermediate prognosis

Intervention:

- Antiangiogenic agents (AAs) (sunitinib, sorafenib, pazopanib, and bevacizumab) as first line of therapy

Komparator:

- non-AAs: INF oder Plazebo

Endpunkt:

complete response (CR)

- Tumor response evaluations were based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)
- Evaluated by investigator and/or independent imaging-review committee

Recherche/Suchzeitraum:

- 01/2000-09/2012

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT / 2747 Patienten

Charakteristika der Population:

- /

Qualität der Studien:

- For each patient, all imaging scans were evaluated by an independent imaging-review committee (IRC) blinded to study treatment, except for the bevacizumab trials.[5,6] In the latter, only the investigator assessment was performed.
- Randomized treatment allocation sequences were generated in all trials.
- Jadad' score was 3 for three studies and 5 for two studies (Table 1)

Table 1
Main characteristics of the included study.

Author	Year	Phase	Therapy	Control	Enrolled Pts	Evaluated Pts	Median age (years) Th/Ct	Median follow up (months) Th/Ct	Median treatment duration (months) Th/Ct	Median PFS (months) Th/Ct	Incidence of CR (%) AAs	95% CI	Control	95% CI	Jadad score
Escudier et al. [5]	2007	3	Beva + IFN	Pbo + IFN	641	595	61/60	13.3/12.8	9.7/5.1	10.2/5.4	1.3	0–2.7	2.1	0.3–3.9	5
Rini et al. [6]	2007	3	Beva + IFN	IFN	732	639	61/61	NA	6/3	8.5/5.2	3.4	1.3–5.5	1.3	0–2.7	3
Motzer et al. [7]	2007	3	Sunitinib	IFN	750	750	62/59	NA	6/4	11/5	3.3	1.2–5.3	1.2	0–2.6	3
Escudier et al. [8]	2009	2	Sorafenib	IFN	189	189	62/62.5	NA	6/5.5	5.7/5.6	0		1.1	0–3.7	3
Sternberg et al. [9]	2010	3	Pazopanib	Pbo	435	435	59/60	NA	7.4/3.8	9.2/4.2	0.3	0–1.2	0		5
Total					2747	2608					1.9	1.1–2.6	1.2	0.6–1.9	

Studienergebnisse:

Wirksamkeit in Bezug auf den Endpunkt “Complete Response”

- AAs vs. control: kein signifikanter Unterschied: RR of CR 1.52 (95% CI, 0.85–2.73; p = 0.16); keine signifkante Heterogenität (Q = 4.11; p = 0.39; I2 = 3%)
- Bevacizumab vs. control: kein signifikanter Unterschied: RR 1.28 (95% CI, 0.61–2.68; p = 0.52); keine signifkante Heterogenität (Q = 1.92; p = 0.17; I2 = 48%)
- TKIs vs. control: kein signifikanter Unterschied: RR was 2.01 (95% CI, 0.77–5.25; p = 0.15); keine signifkante Heterogenität (Q = 1.57; p = 0.46; I2 = 0.0%).

Subgroup analysis by “prognosis”

- No relationships were found between the rates of CRs and the rate of patients with good prognosis (p = 0.27).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The introduction of AAs has significantly changed the life expectancy of patients with mRCC, as ORR and PFS have improved since these were introduced in clinical practice. Despite this activity, this meta-analysis suggests that CR is a rare event in mRCC and that AAs do not seem to influence CR rates and, accordingly, curability of this pathology.

Kommentare zum Review
In 1 RCT wurde gegen Plazebo verglichen (Sternberg et al. [9] 2010: Pazopanib vs. Plazebo)
→ Insgesamt in den 5 RCT: Patients in the control group had interferon (85%) or placebo (15%)

Amzal B et al, 2017 [2].

Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma.

Fragestellung

The objective of the present study is to evaluate progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of cabozantinib compared to everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib, and best supportive care (BSC) in aRCC patients who progressed after previous VEGFR tyrosine-kinase inhibitor (TKI) treatment.

Methodik

Population:

- Patients with renal cell cancer (advanced / metastatic, previously treated)

Intervention:

- Cabozantinib

Komparator:

- Everolimus, axitinib, nivolumab, sorafenib, sunitinib, lenvatinib

Endpunkt:

- PFS
- OS
- Response rates
- Drug discontinuation
- Any other efficacy outcomes
- Safety outcomes
- Quality of life and other Patient-reported Outcomes
- Biomarkers for efficacy and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- 06/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias was assessed with an adapted checklist for RCTs as proposed by the Centre for Reviews and Dissemination.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies

Charakteristika der Population:

Anlage I

Qualität der Studien:

- The quality assessment of included trials showed that demographic and baseline characteristics were balanced between the treatment arms in all included studies.
- None of the studies reported unexpected dropouts between study groups.
- All 5 studies reported intent-to-treat (ITT) analysis and reported appropriate method to account for missing data.
- A potential risk of bias arises from investigators, participants and outcome assessors not being blind to treatment allocation in all studies. Effective blinding can ensure that the compared groups receive a similar amount of attention, ancillary treatment and diagnostic investigations.
- Blinding is not always possible, however, and three of the studies were not double blinded

Studienergebnisse:

- The log-normal fixed-effects model displayed the best fit of data for both PFS and OS, and showed that patients on cabozantinib had a higher probability of longer PFS and OS than patients exposed to comparators.
- The survival advantage of cabozantinib increased over time for OS.
- For PFS the survival advantage reached its maximum at the end of the first year's treatment and then decreased over time to zero.

Table 12. Subgroup results–availability of HR results by prognostic score.

End-point	Study	Comparator	Baseline	HR for poor prognosis [95% CI]	HR for intermediate prognosis [95% CI]	HR for favourable prognosis [95% CI]
OS	CheckMate025	Nivolumab	Everolimus	0.47 [0.30, 0.73]	0.76 [0.58, 0.99]	0.89 [0.59, 1.32]
OS	METEOR	Cabozantinib	Everolimus	0.65 [0.39, 1.07]	0.67 [0.48, 0.94]	0.66 [0.46, 0.96]
PFS	AXIS	Axitinib	Sorafenib	0.68 [0.49, 0.94]	0.80 [0.58, 1.10]	0.50 [0.33, 0.76]
PFS	RECORD-1	Everolimus	Placebo	0.44 [0.22, 0.85]	0.32 [0.22, 0.44]	0.31 [0.19, 0.50]
PFS	METEOR	Cabozantinib	Everolimus	0.70 [0.42, 1.16]	0.47 [0.35, 0.62]	0.51 [0.38, 0.69]

Table 13. Sources of OS (ITT), OS (cross-over adjusted), PFS IRC-, and PFS INV-assessed KM plots and hazard ratio results.

HR (95% confidence interval)	OS ITT	OS Cross-over adjusted	PFS Independent review committee (IRC)	PFS Investigator assessed (INV)
METEOR	0.66 (0.53–0.83) Patient level data (published in Fig 2 [14])	Not applicable	0.51 (0.41–0.62) Patient level data (published in Fig 4 [14])	Not applicable
RECORD-1	0.87 (0.65–1.15) Fig 6A [20]	0.60 (0.22–1.65) Fig 5	0.30 (0.22–0.40) Fig 2 [45]	Not applicable, IRC PFS available
CheckMate025	0.73 (0.57–0.93) Fig 1 [14]	Not applicable	Not available	0.88 (0.75–1.03) Fig 2B [14]
TARGET	0.88 (0.74–1.04) Fig1A [21]	Fig 1B [21]	0.44 (0.35–0.55) Fig 2C [47]	Not applicable, IRC PFS available
AXIS**	0.997 (0.78–1.27) Fig 2B [46]	Not applicable	0.741 (0.573–0.958) Fig 2C [22]	Not applicable, IRC PFS available

Key: OS, overall survival; ITT, intention to treat; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; KM, Kaplan-Meier; INV, investigator assessed; IRC, independent review committee assessed.

Note

** prior-sunitinib group results used in the analyses.

Anmerkung/Fazit der Autoren

With all five families of distributions, cabozantinib was superior to all its comparators with a higher probability of longer PFS and OSduring the analyzed 3 years, except with the Gompertz model, where nivolumab was preferred after 24 months.

Albiges L et al, 2015 [1].

EAU – European Association of Urology

A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer.

Fragestellung

To systematically review relevant literature comparing the clinical effectiveness and harms of different sequencing and combinations of systemic targeted therapies for mRCC.

Methodik

Population:

- keine näheren Angaben

Intervention:

- combining or sequencing systemic targeted therapies

Komparator:

- aktive Substanz oder Placebo

Endpunkt:

- Primary endpoints: PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- the original EAU search was updated (covering the period from January 1, 2000, to September 30, 2013) methods protocol of the European Association of Urology (EAU) renal cell carcinoma 2013 guidelines was used as a basis for the search strategy
- Datenbanken: Medline, Medline In- Process, Embase, Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library, Issue 8, 2013), and the Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information System. The search was complemented by additional sources including systematic reviews from the Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library, Issue 8, 2013), recent conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology and European Society of Medical Oncology, ongoing trials from clinicaltrials.gov and the World Health Organisation International Clinical Trials Registry

Qualitätsbewertung der Studien:

- Gemäß Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=24 RCTs (n= 9589 Patienten) für qualitative Betrachtung, n=4 für metaanalytische Auswertung

Charakteristika der Population:

- keine näheren Angaben

Qualität der Studien:

- RoB: There were generally low risks of bias across studies; however, clinical and methodological heterogeneity prevented pooling of data for most studies.

Studienergebnisse:

Cytokine pretreated patients

- Sequencing targeted therapy as second-line treatment in cytokine pretreated patients has been assessed in randomized phase 2 (sunitinib) and large phase 3 RCTs for sorafenib, pazopanib, and axitinib. The average PFS in these reports was approximately 8 mo in cytokine-refractory patients.

- Sunitinib, or other VEGF/VEGFR inhibiting therapies, have widely become the standard of care in the first-line setting.

post-VEGF/VEGFR inhibition setting

- studies investigating sequencing beyond the first-line setting had broad inclusion criteria and no stratification based on prognostic criteria!
- RCTs support the use of both mTOR inhibitors and VEGFR inhibition in the VEGFR TKI–resistant setting.
- AXIS trial is the only RCT comparing two TKIs (axitinib vs. sorafenib) following first-line VEGF inhibition: difference in PFS was significant in the favour of axitinib versus sorafenib, the gain in PFS was short, and no difference in OS was detected in the final analysis.
- INTORSECT study: direct comparison between different classes of agents (temsirolimus, ie, an mTOR inhibitor, vs sorafenib, ie, a VEGFR TKI) following progression on sunitinib, but it failed to define an optimal sequence because there was no statistical significant difference in PFS.
- RECORD-1 phase 3 RCT, designed to evaluate the mTOR inhibitor everolimus as second-line treatment versus placebo, have to be interpreted with caution because only 21% of the patients (53% received two previous treatments including one VEGFR inhibition plus cytokine) were purely second-line post sunitinib.

Kurzzusammenfassung der Studien siehe Table 1:

Table 1 – Retrieved phase 2 and 3 studies from systematic research in the cytokine-refractory setting, in the post–vascular endothelial growth factor inhibition setting, and in the third-line setting

Clinical trial	Design	*n*	PFS, mo	OS, mo
Cytokine pretreated				
Sorafenib vs placebo TARGET [2,41]	Phase 3	903	5.8 vs 2.8	17.8 vs 14.3 When censoring the crossover patients
Pazopanib vs placebo [3,42]	Phase 3	435 Prior cytokines: 46% (*n* – 202)	Overall population: 9.2 vs 4.2 Post cytokine: 7.4 vs 4.2	22.9 vs 20.5 Extensive crossover from placebo to pazopanib confounded final OS analysis
Axitinib vs sorafenib AXIS [4,43]	Phase 3	723 Prior cytokines: 35% (*n* – 251)	Overall population: 6.7 vs 4.7 Post cytokine: 12.2 vs 6.5	Overall population: 20.1 vs 19.9
Bevacizumab HD (10 mg/kg) vs bevacizumab LD (3 mg/kg) vs placebo [44]	Randomised phase 2	116 Post IL-2: 93%	4.8 vs 3.0 vs 2.5	NS
Lapatinib vs hormone [45] in mRCC that expresses EGFR and/or HER-2	Phase 3	416	15.3 vs 15.4	10.8 vs 9.9
VEGF inhibition refractory				
Everolimus vs placebo RECORD-1 [7,12,24]	Phase 3	Overall population: 416 Pure second-line setting after one TKI: 21% (*n* – 89) Following cytokine and one TKI: 53% (*n* – 219)	Overall population: 4.6 vs 1.8 Post one TKI: 5.2 vs 1.8 Post sunitinib: 4.6 vs 1.8	Overall population: 14.8 vs 14.4 Survival corrected for crossover was 1.9-fold longer with everolimus
Axitinib vs sorafenib AXIS [4,43]	Phase 3	723 Sunitinib pretreated: 54% (*n* – 389)	Overall population: 8.3 vs 5.7 Postsunitinib: 4.8 vs 3.4	Overall population: 20.1 vs 19.2
Temsirolimus vs sorafenib INTORSECT [11]	Phase 3	512	4.3 vs 3.9	12.3 vs 16.6
Sunitinib/Everolimus vs Everolimus/Sunitinib RECORD-3 [21]	Phase 3	471 51.6% and 53.7% of patients, respectively, received second line within the clinical trial	PFS1: 10.7 vs 7.9 Combined PFS 1 + 2: 25.8 vs 21.1	32 vs 22.4
Sorafenib/Sunitinib vs Sunitinib/Sorafenib SWITCH-I [12]	Phase 3	365 57% and 42% of patients, respectively, received second line within the clinical trial	PFS 1: NS HR: 1.19; *p* – 0.92 Combined PFS 1 + 2: NS HR: 1.01; *p* – 0.54	NS HR: 0.997; *p* – 0.49
Third line				
Everolimus vs placebo RECORD-1 [7,12,24]	Phase 3	Pure third line after two TKIs: 26% (*n* – 108)	4 vs 1.8	–
Dovitinib vs sorafenib GOLD [22]	Phase 3	570	3.7 vs 3.6	11.1 vs 11.0 Interim analysis

EGFR – epidermal growth factor receptor; HD – high dose; HER – human epidermal growth receptor; HR – hazard ratio; IL – interleukin; LD – low dose; mRCC – metastatic renal cell carcinoma; NS – not significant; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; TKI – tyrosine kinase inhibitor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Summarizing the available evidence, it can be concluded that both everolimus and axitinib are valid options after first-line VEGF/VEGFR inhibition failure. Sorafenib, in view of the recent OS results of the INTORSECT trial, might be considered as an alternative option. However, current PFS of second-line treatment is limited, with a median of 4–5 mo.mmentare zum Review

Kommentare zum Review
RCTs hatten häufig inhomogen vorbehandelte Studienpopulationen, siehe Tabelle 1 (oben); Aussagen sind somit einem hohen Verzerrungsrisiko unterworfen.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [21].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe.

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.2.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms

Schlüsselfragen zur systemischen Therapie in der metastasierten Situation

- Welche Substanzen stehen in der first-line für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?
- Welche Substanzen stehen in der second-line zu Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?
- Gibt es bereits empfohlene Sequenzen?
- Gibt es Kombinationstherapien, die empfohlen werden können?
- Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms
- Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Vorversion aus 2015: Aktualisierung der Themen (Amendment)
- Systemtherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms
- Adjuvante Therapie
- Fragestellungen definiert, konkretisiert und konsentiert durch die Leitliniengruppe am 29.10.2012.
- Leitlinienadaption: Die Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms wurde im August 2012 durchgeführt und mittels DELBI Auswahl getroffen.
- Systematische Literaturrecherchen: Direkte Vergleiche systemischer Therapien wurden durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems durchgeführt; Literaturstellen wurden ausgewählt und mittels GRADE-Methodik bewertet.

LoE: Verwendung nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Recherche/Suchzeitraum:

- Initial bis 01/2013
- erste Aktualisierungsrecherche: 01/2014
- Aktualisierungsrecherchen für das Amendment 2016: 01/07/2016
- 3 Konsensuskonferenzen, finale schriftliche Abstimmung, DELPHI-Prozess

LoE

- Verwendung nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

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

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens (es erfolgt keine systematische Recherche) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens" ausgewiesen. Für die Graduierung der Empfehlungen die auf Expertenkonsens basieren, werden keine Empfehlungsstärken mittels Buchstaben verwendet.

Sonstige methodische Hinweise

- CoI dokumentiert und einsehbar
- Suchstrategie veröffentlicht
- Evidenztabellen einsehbar

Empfehlungen

Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

- Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine palliative Chemotherapie nicht durchgeführt werden. (GoR A, LoE 1++, Starker Konsens) Jahr: 2015

Evidenzbasis/Referenzen aus Leitlinien:

281. Amato, R.J., Chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol, 2000. 27(2): p. 177-86. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768596
282. Motzer, R.J., et al., Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2000. 18(9): p. 1928-35. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784634
283. Buti, S., et al., Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. Anticancer Drugs, 2013. 24(6): p. 535-54. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552469

Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

- Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden. (GoR A, LoE 2++, Starker Konsens) Jahr: 2015

Evidenzbasis/Referenzen aus Leitlinien:

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529
286. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.
287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031
288. Rini, B.I., et al., Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol, 2008. 26(33): p. 5422-8.

Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

- Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine Chemoimmuntherapie nicht durchgeführt werden. (GoR A, LoE 1++, Starker Konsens) Jahr: 2015

Evidenzbasis/Referenzen aus Leitlinien:

303. Gore, M.E., et al., Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. Lancet, 2010. 375(9715): p. 641-8. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039

Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Erstlinie

7.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2015
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und niedrigem oder intermediärem Risiko sollen in der Erstlinientherapie Sunitinib, Pazopanib oder Bevacizumab + INF verwendet werden.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [285, 287, 302]	
	Konsens	

7.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2015
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil soll in der Erstlinientherapie Temsirolimus verwendet werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [286]	
	Konsens	

Evidenzbasis/Referenzen aus Leitlinien:

- [285.] Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529
- [287.] Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031
- [302.] Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine, 2013. 369(8): p. 722-731. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934
- [286.] Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.

Tab. 11: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie

Therapielinie	Risikoprofil	Standard	Option
Erstlinie	Gut/intermediär	Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib	hochdosiertes IL-2
	Ungünstig	Temsirolimus	Pazopanib Sunitinib

Zweitlinientherapie:

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **A**	Nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Nivolumab oder Cabozantinib bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence **1b**	Literatur: [320, 321]	
	Starker Konsens	

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **0**	Nach Versagen von Nivolumab oder Cabozantinib kann auf die jeweils andere Substanz gewechselt werden.	
Level of Evidence **4**	Literatur: [320, 321]	
	Starker Konsens	

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **0**	Nach Versagen eines VEGF Inhibitors kann die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus zur Zweitlinienbehandlung eingesetzt werden.	
1-	Literatur: [322]	
	Starker Konsens	

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **0**	In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen kann Axitinib verwendet werden.	
Level of Evidence **1+**	Literatur: [323]	
	Starker Konsens	

7.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2015
Empfehlungsgrad 0	In der Zweitlinientherapie nach Zytokinen können Sorafenib oder Pazopanib als Alternative zu Axitinib eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [324, 325]	
	Konsens	

7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	Nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor kann Everolimus eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [326]	
	Starker Konsens	

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	2015
Empfehlungsgrad 0	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors kann die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) erfolgen.	
Level of Evidence 2	Literatur: [327]	
	Konsens	

7.13.	Evidenzbasiertes Statement	2017
Level of Evidence 4	Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab erhalten sollen engmaschig und bis zu 12 Monate nach Therapieende auf immunvermittellte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend therapiert werden.	
	Literatur: [320, 321]	
	Starker Konsens	

Evidenzbasis/Referenzen aus Leitlinien:

- [320.] Motzer, R.J., et al., Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373(19): p. 803-13. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148
- [321.] Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373(19): p. 1814-23. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150
- [322.] Motzer, R.J., et al., Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol, 2015. 16(15): p. 1473-82. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279

- [323.] Motzer, R.J., et al., Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14(6): p. 552-62. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172
- [324.] Sternberg, C.N., et al., Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol, 2010. 28(6): p. 1061-8. 325. Escudier, B., et al., Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 125-34. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530
- [326.] Motzer, R.J., et al., Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet, 2008. 372(9637): p. 449-56. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228
- [327.] Motzer, R.J., et al., Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(3): p. 286-96.

Tab. 12: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie

Therapielinie	Vortherapie	Standard	Option
Zweitlinie	nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib
	nach VEGF-Versagen	Cabozatntinib Nivolumab	Axitinib (nach Sunitinib) Everolimus Lenvatinib+Everolimus
	nach Temsirolimus	Axitinib Cabozantinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	

Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

- Eine sequenzielle Therapie sollte nach Versagen oder Unverträglichkeit einer vorangegangenen Therapie angestrebt werden. Eine spezifische Sequenz von Substanzen kann nicht empfohlen werden. (**GoR B, LoE 1++, Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis/Referenzen aus Leitlinien:

327. Motzer, R.J., et al., Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(3): p. 286-96.
332. Motzer, R.J., et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). in ASCO Annual Meeting Proceedings. 2013.
349. Michel, M.S., et al., SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2014. 32(4_suppl): p. 393-. PubMed: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/4_suppl/393

Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

- Eine Kombinationstherapie mit zwei zielgerichteten Therapien soll derzeit nur innerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden mit Ausnahme der Kombination von Lenvatinib + Everolimus. (**GoR A, LoE 2+, Starker Konsens**) Jahr: 2017

Evidenzbasis/Referenzen aus Leitlinien:

322. Motzer, R.J., et al., Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol, 2015. 16(15): p. 1473-82. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279

351. Rini, B., et al., AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Cancer, 2012. 118(24): p. 6152-61.
352. Negrier, S., et al., Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol, 2011. 12(7): p. 673-80. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664867
353. Ravaud, A., et al., Randomized phase II study of first-line everolimus (EVE)+ bevacizumab (BEV) versus interferon alfa-2a (IFN)+ BEV in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): record-2. Ann Oncol, 2012. 23.
354. Ravaud, A., et al., Randomized phase II study of first-line everolimus plus bevacizumab (E+B) versus interferon {alpha}-2a plus bevacizumab (I+B) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Record-2 final overall survival (OS) and safety results. ASCO Meeting Abstracts, 2013. 31(15_suppl): p. 4576. PubMed: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/4576
355. Rini, B.I., et al., Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. J Clin Oncol, 2014. 32(8): p. 752-9.
356. Fishman, M.N., et al., Phase Ib study of tivozanib (AV-951) in combination with temsirolimus in patients with renal cell carcinoma. Eur J Cancer, 2013. 49(13): p. 2841-50. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726267

Gallardo E et al, 2018 [5].

SEOM (Spanish Society of Medical Oncology) and SOGUG (Spanish Oncology Genitourinary Group)

SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The goal of this article is to provide recommendations about the management of kidney cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The SEOM guidelines have been developed with the consensus of ten genitourinary cancer oncologists from SEOM (Spanish Society of Medical Oncology) and SOGUG (Spanish Oncology Genitourinary Group).

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE/GoR

Levels of evidence

- I Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
- II Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III Prospective cohort studies
- IV Retrospective cohort studies or case–control studies
- V Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation

- A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
- B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
- C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages; optional
- D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
- E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Empfehlungen

First-line treatment in advanced disease

- In patients with good or intermediate prognosis, sunitinib and pazopanib are the most recommended options for the first-line treatment of mRCC with clear-cell histology. Level of evidence: I. Grade of recommendation: A
- For patients with poor prognosis, temsirolimus is the only option supported by a phase III trial. Level of evidence: I. Grade of recommendation: A
- Sunitinib and pazopanib have also shown benefit in the treatment of poor-prognosis patients. Level of evidence: III. Grade of recommendation: B

Second-line treatment in advanced disease

- Nivolumab and cabozantinib have shown increased OS in patients with advanced ccRCC previously treated with antiangiogenics, and are the recommended treatments for these patients. Level of evidence: I. Grade of recommendation: A
- Decisions to use either agent may be based on the expected toxicity and on contraindications for each drug, as randomized data is lacking. Level of evidence: IV. Grade of recommendation: D
- Lenvatinib in combination with everolimus has shown increased OS in patients with advanced ccRCC in a randomized phase II trial, and is another valid alternative for these patients. Level of evidence: II. Grade of recommendation: B
- Axitinib and everolimus have not shown increased OS after prior antiangiogenic therapy and should not be used before the previous agents. Nevertheless they may remain acceptable options following such agents, although they have not been tested in randomized trials in this setting. Level of evidence: II. Grade of recommendation: B

Referenzen aus Leitlinien

First-line treatment in advanced disease:

- 31. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115–24.
- 32. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370(9605):2103–11.
- 33. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008;26(33):5422–8.
- 34. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28(6):1061–8.
- 35. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369:722–31.
- 36. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(22):2271–81.

Second-line treatment in advanced disease:

- 37. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1803–13.
- 38. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1814–23.

- 39. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16:1473–82.
- 40. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378:1931–9.
- 41. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:125–34.
- 42. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008;372:449–56.

Ljungberg B et al, 2017 [22].

European Association of Urology (EAU)

Guidelines on renal cell carcinoma.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The European Association of Urology (EAU) Renal Cell Cancer (RCC) Guidelines Panel has compiled these clinical guidelines to provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of RCC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The EAU RCC Guidelines were first published in 2000. This 2017 RCC Guidelines document presents a limited update of the 2016 publication.

Summary of changes: All chapters of the 2017 RCC Guidelines have been updated, based on the 2016 version of the guideline. References have been added throughout the document.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: The search was restricted to articles published between July 30th 2015 and June 30th 2016.
- The search was limited to studies representing high levels of evidence only (i.e. systematic reviews (SRs) with meta-analysis, randomised controlled trials (RCTs), and prospective non-randomised comparative studies only) published in the English language.

LoE/GoR

- References used in this text are assessed according to their level of evidence (LE) and Guidelines are given a grade of recommendation (GR), according to a classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence.

Empfehlungen

Systemic therapy for advanced/metastatic RCC

Summary of evidence and recommendation for systemic therapy for advanced/metastatic renal cell cancer:

- In metastatic RCC, 5-FU combined with immunotherapy has equivalent efficacy to INF-α. [LE: 1b]

- In metastatic RCC, chemotherapy is otherwise not effective with the exception of gemcitabine and doxorubicine in sarcomatoid and rapidly progressive disease. [LE: 3]

Recommendations

- Do not offer chemotherapy as first-line therapy in patients with metastatic clear-cell renal cell cancer (RCC). [Grade: strong; ↓↓]
- Consider offering a combination of gemcitabine and doxorubicin to patients with sarcomatoid or rapidly progressive RCC. [Grade: weak; ↑]

Summary of evidence and recommendations for systemic therapy in metastatic renal cell cancer

- First line pazopanib is not inferior to sunitinib in clear-cell mRCC patients. [LE: 1b]
- Cabozantinib is superior to everolimus in terms of PFS and OS in patients failing one or more lines of VEGF-targeted therapy. [LE: 1b]
- Everolimus prolongs PFS in patients who have previously failed or are intolerant of VEGF-targeted therapy when compared to placebo. [LE: 1b]
- No combination has proven to be better than single-agent therapy, with the exception of the combination of lenvatinib plus everolimus. [LE: 1a]

Recommendations

- Offer sunitinib or pazopanib as first-line therapy for metastatic clear-cell renal cell cancer (ccRCC). [Grade: strong; ↑↑]
- Consider offering bevacizumab + Interferon (IFN)-α as first-line therapy for metastatic RCC in favourable-risk and intermediate-risk ccRCC. [Grade: weak; ↑]
- Consider offering temsirolimus as first-line treatment in poor-risk RCC patients. [Grade: weak; ↑]
- Offer cabozantinib for ccRCC after one or two lines of vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy in metastatic RCC. [Grade: strong; ↑↑]
- Sunitinib can be offered as first-line therapy for non-clear cell mRCC. [Grade: weak; ↑]

Immunotherapy

Summary of evidence and recommendations for immunotherapy in mRCC

- Interferon-α monotherapy is inferior to VEG-targeted therapy or mTOR inhibition in mRCC. [LE: 1b]
- Interleukin-2 monotherapy may have an effect in selected cases (good PS, ccRCC, lung metastases only). [LE: 2]
- IL-2 has more side-effects than IFN-α. [LE: 2]
- High dose (HD)-IL-2 is associated with durable complete responses in a limited number of patients. However, no clinical factors or biomarkers exist to accurately predict a durable response in patients treated with HD-IL-2. [LE: 1b]
- Bevacizumab plus IFN-α is more effective than IFN-α treatment-naïve, low-risk and intermediate-risk ccRCC. [LE: 1b]
- Vaccination therapy with tumour antigen 5T4 showed no survival benefit over first-line standard therapy. [LE: 1b]

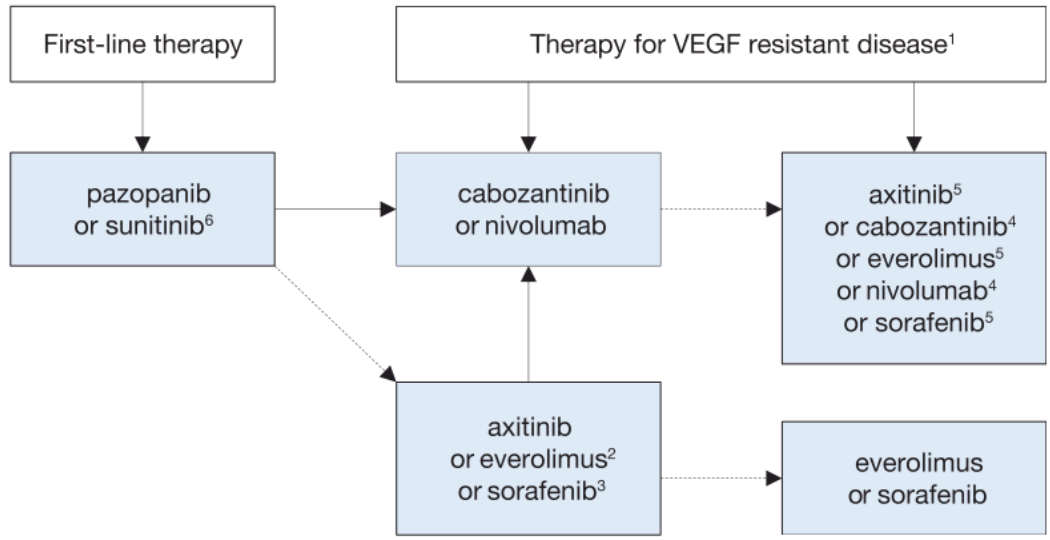
- Cytokine combinations, with or without additional chemotherapy, do not improve OS compared with monotherapy. [LE: 1b]
- Nivolumab leads to superior OS compared to everolimus in patients failing one or two lines of VEGF-targeted therapy. [LE: 1b]

Recommendations

- Offer nivolumab after one or two lines of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in metastatic RCC. [Grade: strong; ↑↑]
- Do not offer monotherapy with interferon-α or high-dose bolus interleukin-2 as first-line therapy in metastatic RCC. [Grade: weak; ↓]

Recommendations for patients with metastatic ccRCC who have failed one or more lines of VEGF targeted therapy

Figure 7.1: Recommendations for patients with metastatic ccRCC who have failed one or more lines of VEGF targeted therapy



[1] Switch to therapies not given previously.
[2] Nivolumab and cabozantinib have not been given after everolimus and therefore cannot be recommended above other agents.
[3] Sorafenib has an inferior progression-free survival to axitinib.
[4] These drugs have shown a survival advantage in VEGF-resistant disease but not in this specific setting.
[5] These drugs were given after progression in the pivotal cabozantinib or nivolumab trials [64, 172].
[6] Sunitinib and pazopanib can be recommended in all MSKCC risk groups. Bevacizumab/interferon (favourable- and intermediate-risk disease) and temsirolimus (poor-risk disease) have not been widely used as first-line therapy in the pivotal VEGF-resistant trials and therefore recommendations are not possible.

Hotte S et al., 2017 [12]

Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)

The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The primary objective of this report is to determine the optimal targeted therapies for locally advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). A secondary objective is to determine whether a combination of agents is better than any single targeted agent.

TARGET POPULATION: Adult patients with inoperable locally advanced or mRCC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der Version von 2009
- Suche nach und Anpassung von existierenden Leitlinien
- Systematische Literaturrecherche
- interner und externer Review-Prozess

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum (Update): 2008 – 04/2016

LoE/GoR:

- PEBC guideline recommendations are based on clinical evidence, and not on feasibility of implementation.
- Laut Handbuch (aber nicht konkret in der Leitlinie beschrieben):
- Each Working Group needs to arrive at a common interpretation of the available evidence as part of developing the recommendations. The PEBC has developed a set of criteria and questions to consider while interpreting the evidence, based on the GRADE methods and past experience. These criteria form an agenda for a discussion guided by the PEBC HRM. They are applied for each potential recommendation (or logical recommendation cluster or domain of the evidence).

- Criteria: Type of Recommendation and Level of Obligation
- Questions: At what level of obligation should the reader feel the recommended action should be followed?
- Judgements/Options: Must (strong recommendation), Should, May (weak recommendation or consensus statement)

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen mit Evidenz vernknüpft
- Studienqualität bewertet, aber nicht mit der Empfehlung verknüpft
- CoI offengelegt

Empfehlungen

Erstlinie

- Either of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (VEGF TKIs) sunitinib or pazopanib is recommended for previously untreated patients with locally advanced or mRCC.

Qualifying Statements

Pazopanib and sunitinib have been shown to have similar survival benefits. However, sunitinib has been associated with more symptomatic side effects and pazopanib has been more frequently associated with hepatic toxicity.

Interpretation of Evidence for Recommendation

Sunitinib and pazopanib appear equally effective. Oncologists should discuss and assess the different toxicity profiles of the two drugs with their patients.

Key Evidence

[1] Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2015;16(12):1755-67.
[2] Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(12):1371-7.
[3] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-31.
[4] Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(14):1412-8.

- Although bevacizumab combined with IFN-α is superior to IFN-α alone, it is not recommended due to a high rate of side effects. Current data do not support the use of single-agent bevacizumab, and it is not recommended.

Interpretation of Evidence for Recommendation

VEGF TKIs (sunitinib and pazopanib) are efficacious and safer alternatives to the bevacizumab plus INF-α combination.

Key Evidence

[5] Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(13):2144-50.
[6] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(33):5422-8.
[7] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(13):2137-43.

- Temsirolimus is a potential treatment option for first-line therapy for the subset of patients with poor-risk disease.

Qualifying Statements

Based on comparative results with another mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor similar to temsirolimus (everolimus), VEGF TKI therapy is preferred for first- and subsequent-line therapies for all patient types.

Interpretation of Evidence for Recommendation

Temsirolimus or sunitinib are first-line treatment options for patients with poor-prognosis mRCC.

Key Evidence

[8] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007;356(22):2271-81.
[9] Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(25):2765-72.
[10] Tannir NM, Jonasch E, Altinmakas E, Ng CS, Qiao W, Tamboli P, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial. Journal of Clinical Oncology. 2014;1).
[11] .Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(3):378-88.

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

- Sorafenib is a treatment option in patients with favourable- to intermediate-risk RCC previously treated with cytokine therapies.

Interpretation of Evidence for Recommendation

Other therapies are preferred for first and subsequent lines for all patient types.

Key Evidence

[12] 19.Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(20):3312-8.
[13] 20.Leung HWC, Chan ALF, Lin SJ. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. Molecular and Clinical Oncology. 2014;2(5):858-64.
[14] 22.Michel MS, Vervenne W, De Santis M, Von Weikersthal LF, Goebell PJ, Lerchenmueller J, et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). Journal of Clinical Oncology. 2014;1).

Benahmed N et al, 2015 [3].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Diagnosis, staging, treatment and follow-up of patients with confirmed renal cancer

2.3.3 Treatment of metastatic disease

Systemic therapy in first, second and third lines:

- Role of Interleukines
- Role of targeted therapy
- Sequencing

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Clinical questions were developed in collaboration with members of the Guideline Development Group.
- Systematic review for a part of the clinical questions
- Collaboration between multidisciplinary groups of practising clinicians and KCE experts
- Critical appraisal with AGREE II, AMSTAR, QUADAS-2, Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Recherche/Suchzeitraum:

- ≥ 2009-2014

LoE

Table 1 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)
Observational studies	Low			

Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1311-6.

Table 2 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies or case series.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.	

Source: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6.

GoR

- Strength of each recommendation (SoR) was assigned using GRADE.

Table 4 – Strength of recommendations according to the GRADE system

Grade	Definition
Strong	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects *(the intervention is to be put into practice)*, or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects *(the intervention is not to be put into practice)*.
Weak	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects *(the intervention probably is to be put into practice)*, or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects *(the intervention probably is not to be put into practice)*.

Source: Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. 2013;66(7):726-35.

Table 5 – Factors that influence the strength of a recommendation

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted.
Values and preferences	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention, i.e. the greater the resources consumed, the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted.

Sources: Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A et al. An Official ATS Statement: Grading the Quality of Evidence and Strength of Recommendations in ATS Guidelines and Recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:605–14. – Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines - Report From an American College of Chest Physicians Task Force. Chest 2006; 129:174-81.

Empfehlungen

Erstlinie: Recommendations

- Cytotoxic agents are not recommended in patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma. (SoR Strong, LoE High)
- Monotherapy with IFN-α or high-dose bolus IL-2 is not routinely be recommended as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma but can be used in selected patients. (SoR Strong, LoE High)
- Sunitinib or Pazopanib is recommended as first-line therapy for clear cell metastatic renal celll carcinoma. (SoR Strong, LoE Low)
- Bevacizumab + IFN-α is recommended as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma in favourable-risk and intermediate-risk clear-cell renal cell carcinoma. (SoR Strong, LoE Moderate)
  - Note : the conditions for a reimbursement by the health insurance are:
  - 1) at least one grade 3 or 4 adverse event due to sunitinib;
  - 2) the treatment with sunitinib was stopped for at least 4 weeks;
  - 3) patient has no history of arterial thromboembolic disease or uncontrolled hypertension with standard treatment.
  - In addition, the reimbursement rule requires that treatment must be stopped in case of tumour progression assessed by CT-Scan or MRI after 8 weeks of treatment.
- Temsirolimus is recommended as a first-line treatment in poor-risk renal cell carcinoma patients. (SoR Strong, LoE Moderate)

Schlussfolgerungen aus dem Review

- Chemotherapy and immunotherapy are inferior to targeted therapy in mRCC.
- Sunitinib (TKI) improves PFS and OS in comparison with IFN in CCmRCC patients.

- Sorafenib (TKI) does not improve PFS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk CC mRCC patients.
- Temsirolimus (mTOR) improves PFS, OS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk mRCC patients whatever the tumour type.
- The association of bevacizumab (monoclonal antibody) with IFN improves PFS and ORR in CC mRCC in comparison with IFN alone. However, there is no proven improvement in OS.
- Pazopanib does not improve PFS or OS in CC mRCC patients in comparison with Sunitinib. However, pazopanib improves ORR in CC mRCC patients.
- Addition of cytokines (IFN or IL-2) to Sorafenib does not improve PFS or OS in comparison with Sorafenib alone in mRCC whatever the tumour type.
- PFS, OS, ORR or QoL are not statistically significantly different when combination of targeted therapies (Temsirolimus + Bevacizumab) is compared with combination of monoclonal antibody (Bevacizumab) and IFN in mRCC whatever the level of risk and the tumour type.
- PFS and response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, HRQoL did not improve.

Other considerations

Factor	Comment
Balance between clinical benefits and harms	Targeted therapies have a proven benefit in term of overall progression free survival, but with numerous side effects.
Quality of evidence	There is high-level evidence that shows the superiority of targeted therapies compared to immunotherapy. In addition, chemotherapy is inferior to immunotherapy. There is moderate evidence based on one study showing that sunitinib is superior to IFN in terms of progression free survival and overall survival. One study comparing pazopanib with sunitinib was downgraded for imprecision because confidence interval did not exclude a clinical important inferiority. There is moderate level of evidence that temsirolimus is superior to IFN based on one study of high quality. There is a high level of evidence that combination of bevacizumab + IFN is superior to IFN alone. However, a publication of Thompson et al. (2009) showed that sunitinib is superior to the combination of bevacizumab + IFN in terms of PFS.[111] Therefore, we downgraded to moderate level of evidence.
Costs (resource allocation)	In the comparison with sunitinib versus bevacizumab plus IFN, sunitinib presents lower cost than bevacizumab plus IFN. [111]

Evidenzbasis

Sorafenib
113. Motzer RH, TE , Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2007;356:115-24.
129. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma J. Clin. Oncol. 2009;27(13):1280-9.
130. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of Life in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib or Interferon Alfa: Results From a Phase III Randomized Trial. Journal of clinical oncology. 2008;26(22):3763-9.
131. Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon-{alpha} as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. Ann Oncol. 2009;20(11):1803-12.
132. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. British journal of cancer. 2010;102(4):658-64.
133. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology. 2009;27(22):3584-90.
134. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-? British journal of cancer. 2012;106(10):1587-90.
Cella D, Davis MP, Negrier S, Figlin RA, Michaelson MD, Bushmakin AG, et al. Characterizing fatigue associated with sunitinib and its impact on health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2014.

147. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(13):1287-94.
148. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. British journal of cancer.
2011;104(8):1256-61.
149. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Overall survival for sorafenib plus interleukin-2 compared with sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final results of the ROSORC trial. Annals of oncology. 2013;24(12):2967-71.
150. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, Warneke CL, Johnson MM, Tamboli P, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 2010;116:57–65.

Temsirolimus
120. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different histologies. Med Oncol. 2009;26(2):202-9.
136. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. New Engl. J. Med. 2007;356(22):2271-81.
137. Yang S, De Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-(alpha). Br. J. Cancer. 2010;102(10):1456-60.
138. Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. PharmacoEconomics. 2010;28(7):577-84.
139. Alemao E, Rajagopalan S, Yang S, Curiel RE, Purvis J, Al MJ. Inverse probability weighting to control for censoring in a post hoc analysis of quality-adjusted survival data from a clinical trial of temsirolimus for renal cell carcinoma. Journal of medical economics. 2011;14(2):245-52.
140. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, Logan TF, White CS, Krygowski M, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. J Clin Oncol.
2011;29(13):1750-6.

Bevacizumab
115. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szcylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370:2103-11.
141. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-α2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. Annals of Oncology 2008;19:1470–6.
142. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. Journal of Clinical Oncology 2010;28:2144–50.
143. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Négrier S, Bajetta E, Ravaud A, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. BJU International 2010;107(2):214-9.
144. Rini BI, Halabi S, Taylor J, Small EJ, Schilsky RL. Cancer and Leukemia Group B 90206: a randomized phase III trial of interferona or interferon-a plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. Clinical Cancer Research 2004;10:2584–6.
145. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, S.S. O, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008;26(33):5422-8.
146. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010;28(13):2137-43.

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

Recommedations

- Sorafenib can be considered as second-line treatment in clear cell metastatic renal cell carcinoma. (SoR Strong, LoE High)
- Pazopanib, sunitinib or sorafenib can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with cytokines (IFN-α, IL-2). (SoR Strong, LoE Low)
- Everolimus can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with Vascular endothelial growth factor (VEGF)-pathway targeted therapy (i.e. bevacizumab, sunitib, sorafenib) or cytokines (IFN-α, IL-2). (SoR Strong, LoE Low)
- Axitinib is recommended in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with VEGF-pathway targeted therapy or cytokines. (SoR Strong, LoE Low)
    - Note: Axitinib is reimbursed after a failure of first line treatment with TKI or cytokine.

Schlussfolgerungen aus dem Review

- Sorafenib improves PFS and CBR in comparison with placebo in low or intermediate risk mRCC patients. This advantage is also observed in sub-population such as elderly, prior cytokine treated patients. In addition, HRQoL is better rated by CC mRCC patients treated with sorafenib than by those treated with placebo whatever the patients' age (< 70 years vs ≥ 70 years).
- After cytokine treatment or in naïve patients, PFS, response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, OS and HRQoL are not improved with this TKI.
- After IL-2, Bevacizumab (10 mg/kg or 3 mg/kg) improves PFS and OS in CC mRCC patients in comparison with placebo.
- After previous treatment with sunitinib, bevacizumab plus IFN-α, temsirolimus or cytokine, Axitinib improved PFS in comparison with Sorafenib in CC mRCC but no statistically significant difference in OS and QoL is observed.

Evidenzbasis

Sorafenib:
112. Escudier B, Eisen T, Stadler W, Szcylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:125-34.
154. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2006;24(16):2505-12.
155. Bukowski R, Cella D, Gondek K, B E. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life. Results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. American Journal of Clinical Oncology 2007;30:220–7.
156. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(20):1454-63.
157. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. Journal of clinical oncology. 2009;27(20):3312-8.
158. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. Journal of clinical oncology. 2010;28(6):1054-60.
159. Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. Medical oncology Northwood, London, England). 2010;27(3):899-906.
160. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2010;46(13):2432-40.

Axitinib:
173. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-9.
174. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. British journal of cancer. 2013;108(8):1571-8.
175. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet oncology. 2013;14(6):552-62.
176. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. Japanese journal of clinical oncology. 2013;43(6):616-28.
177. Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B, et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. Targeted Oncol. 2014:1-9.

Pazopanib
161. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. Journal of
oncology. 2010;28(6):1061-8.
162. Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antras L, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III
trial. Eur. J. Cancer. 2012;48(3):311-23.
163. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update European Journal of Cancer. 2013;49:1287– 96.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 11.04.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Renal Cell"]
2	((renal and cell) or kidney* or nephroid* or hypernephroid* or grawitz* or collecting duct):ti,ab,kw
3	(cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or sarcoma* or malign*):ti,ab,kw
4	#2 and #3
5	(hypernephroma* or rcc):ti,ab,kw
6	#1 or #4 or #5
7	#6 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.04.2018

#	Suchfrage
1	((((("carcinoma, renal cell/drug therapy"[MeSH Terms] OR "carcinoma, renal cell/radiotherapy"[MeSH Terms] OR "carcinoma, renal cell/therapy"[MeSH Terms]))))
2	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
3	(((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))
10	(#9) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])

Gemeinsamer Bundesausschuss

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.04.2018

#	Suchfrage
1	carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
2	Kidney Neoplasms[Mesh:NoExp]
3	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
4	(((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	#3 AND #4
6	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
7	#1 OR #2 OR #5 OR #6
8	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp]))
9	#7 AND #8
10	(#9) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, et al.** A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. Eur Urol 2015;67(1):100-110.

2. **Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H.** Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. PLoS One 2017;12(9):e0184423.

3. **Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al.** Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. [Zugriff: 16.04.2018]. (KCE Reports; Band 253). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_253_Renal_cancer_Report.pdf.

4. **Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al.** Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6):1-278.

5. **Gallardo E, Mendez-Vidal MJ, Perez-Gracia JL, Sepulveda-Sanchez JM, Campayo M, Chirivella-Gonzalez I, et al.** SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). Clin Transl Oncol 2018;20(1):47-56.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Rücknahme eines Auftrags an die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie: Interferon alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie vom 15. Oktober 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 16.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-906/2009-10-15-AMR6-Interleukin-Rueck.pdf.

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib (Ablauf der Befristung) vom 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 20.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3058.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2878/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_BAnz.pdf.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 20. Oktober 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 16.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230.pdf.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

SGB V – Tivozanib vom 19. April 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 20.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3291.

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 5. April 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 20.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3278.

12. **Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger U, Walker-Dilks C, Winquist W.** The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017 [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2017. [Zugriff: 16.04.2018]. (Program in Evidence-Based Care Evidence Summary; Band 3-8.4 Version 2). URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=379534.

13. **Iacovelli R, Alesini D, Palazzo A, Trenta P, Santoni M, De Marchis L, et al.** Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials. Cancer Treat Rev 2014;40(2):271-275.

14. **Iacovelli R, Sternberg CN, Porta C, Verzoni E, de Braud F, Escudier B, et al.** Inhibition of the VEGF/VEGFR pathway improves survival in advanced kidney cancer: a systematic review and meta-analysis. Curr Drug Targets 2015;16(2):164-170.

15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Axitinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A17-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 19.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 519). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-12_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A7-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Addendum zum Auftrag A16-69; Addendum; Auftrag A17-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 13.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 500). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-10_Cabozantinib_Addendum-zum-Auftrag-A16-69_V1-0.pdf.

17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-69 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 13.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 478). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-69_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-63 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 13.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 473). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-63_Lenvatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-24 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 16.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 415). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-24_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Tivozanib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-58 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 09.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 591). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-58_Tivozanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

21. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. 04.2017. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 16.04.2018]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom.

22. **Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al.** Guidelines on renal cell carcinoma [online]. 2018. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2017. [Zugriff: 18.04.2018]. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/10-Renal-Cell-Carcinoma_2017_web.pdf.

23. **Rousseau B, Kempf E, Desamericq G, Boissier E, Chaubet-Houdu M, Joly C, et al.** First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2016;107:44-53.

24. **Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, et al.** Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naive Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. Target Oncol 2018;13(2):205-216.

25. **Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, et al.** Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(5):Cd011673. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011673.pub2/abstract.

26. **Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q.** Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis. Int Urol Nephrol 2015;47(4):617-624.

27. **Wei C, Wang S, Ye Z, Chen Z.** Efficacy of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int Braz J Urol 2018;44(2):219-237.

Anhang

Edwards SJ et al, 2018 [4].

TABLE 5 Summary of Cochrane risk-of-bias assessment for RCTs

Criteria	Study			
	AXIS[43]	Checkmate-025[54]	METEOR[57]	RECORD-1[53]
General risk of bias				
Sources of bias related to study characteristics				
Random sequence allocation	✓	✓	✓	✓
Allocation concealment	✓	✓	✓	✓
Blinding: participant and personnel	✗	✗	✗	✓
Outcome specific				
PFS				
Blinding: outcome assessment	✓	✗	✓	✓
Incomplete outcome data	✓	✓	?	✓
Selective reporting	✓	✓	✓	✓
Other biases	?	?	N/A	?
Overall survival				
Blinding: outcome assessment	✓	✓	✓	✓
Incomplete outcome data	✓	?	?	✓
Selective reporting	✓	✓	✓	✓
Other biases	✓	✓	?	?

TABLE 5 Summary of Cochrane risk-of-bias assessment for RCTs (*continued*)

Criteria	Study			
	AXIS[43]	Checkmate-025[54]	METEOR[57]	RECORD-1[53]
Response rate				
Blinding: outcome assessment	✓	✗	✓	✓
Incomplete outcome data	?	✓	?	✓
Selective reporting	✓	✓	✓	?
Other biases	N/A	N/A	N/A	?
AEs				
Blinding: outcome assessment	✗	✗	✗	✓
Incomplete outcome data	✓	✓	✓	✓
Selective reporting	✓	✓	✓	✓
Other biases	N/A	?	N/A	N/A
HRQoL				
Blinding: outcome assessment	✗	✗	✗	✗
Incomplete outcome data	✓	✓	?	✓
Selective reporting	✓	✓	✓	✗
Other biases	N/A	N/A	N/A	N/A

✗, high risk; ✓, low risk; N/A, not applicable; ?, unclear risk.

TABLE 6 Summary of ROBINS-I risk-of-bias assessments in non-randomised studies

	Study									
	Calvani *et al.*, 2013[58]	ESPN[55]	Iacovelli *et al.*, 2015[59]	Paglino *et al.*, 2013[60]	Porta *et al.*, 2011[61]	SWITCH[56]	Vogelzang *et al.*, 2014[62]		Wong *et al.*, 2014[63]	
Outcome	PFS	PFS	OS	PFS	PFS	PFS	PFS	OS	PFS	OS
Confounding	✗	✗	✗	✗✗	✗✗	✗	~	~	~	~
Selection	✗	~	✗	✗	✗	~	✗	✗	✗	✗
Intervention classification	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Intervention deviations	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Missing data	~	✓	✓	NI	NI	✓	✓	✓	✗	✗
Outcome measures	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✓
Outcome reporting	~	✓	✓	~	~	~	✗	✓	✗	✓
Overall judgement	✗	✗	✗	✗✗	✗✗	✗	✗	✗	✗	✗

✗✗, critical risk; ✓, low risk; ~, moderate risk; NI, no information; ✗, serious risk.

3. Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA – nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mündliche Anhörung, Diskussion über UE-Auswertungen nach SOC und PT	<u>Anmerkung</u>: Während der mündlichen Anhörung am 24.06.2019 erbat das IQWiG zusätzlich zu den in der Stellungnahme eingereichten unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) weitere Auswertungen der häufigen UE sowie schweren und schwerwiegenden UE mit allen Hazard Ratios für die zugehörigen SOC/PTs für die 3 dargestellten Populationen. Diese Tabellen werden nun nachgereicht (siehe Tabelle 4 bis Tabelle 12 im Anhang).	
Mündliche Anhörung, Diskussion über Therapiewechsler	<u>Anmerkung</u>: Nur sehr wenige Patienten nahmen nach Amendment 14 (13.11.2017) die Möglichkeit eines Behandlungswechsels wahr. So wechselten lediglich 13 Patienten mit einem intermediären Risikoprofil vom Sunitinib-Arm in den Interventionsarm. Bei den Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil wechselte kein Patient die Behandlung. Da es sich hier um eine sehr kleine Anzahl an Patienten (3% der Patienten im Sunitinib-Arm der Gesamtpopulation) handelt, die nach Amendment 14 einen Behandlungswechsel hatten, stimmt BMS dem IQWiG [1, 2] zu, dass diese geringe Anzahl an Patienten	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Ergebnisse zu relevanten Endpunkten hat. Vorgeschlagene Änderung: Beibehalten der vorliegenden Datensituation, da der Behandlungswechsel keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Ergebnisse der relevanten Endpunkte hat.	
Mündliche Anhörung, Reife des Gesamtüberlebens	Anmerkung: Während der mündlichen Anhörung am 24.06.2019 wurde von der AkdÄ die Reife des Gesamtüberlebens zum in der Publikation veröffentlichten 24-Monats-Datenschnitt in Frage gestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens basierte jedoch schon auf dem 30-Monats-Datenschnitt mit 64% der geplanten Events zum finalen Datenschnitt. Hiermit reicht BMS noch einen weiteren Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 01.04.2019 nach, der einen noch höheren Anteil der geplanten finalen Events aufweist (70%) und die Robustheit der im Dossier gezeigten Daten bestätigt. Dieser Datenschnitt war nicht a priori geplant und wurde lediglich für Market Access Frankreich durchgeführt. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt dieser Datenschnitt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(HR = 0,657 (95 %-KI: 0,545; 0,793), p < 0,0001) (siehe untenstehende Tabelle 3 und Abbildung 13 im Anhang). Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich ebenfalls ein konsistentes Bild: sowohl bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Teilpopulation a) als auch bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Teilpopulation b) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Teilpopulation a: HR = 0,690 (95 %-KI: 0,551; 0,882), p = 0,0009; Teilpopulation b: HR = 0,582 (95 %-KI: 0,408; 0,830), p = 0,0025) (siehe untenstehende Tabelle 3 sowie Abbildung 14 und Abbildung 15 im Anhang). In der Gesamtpopulation liegt die 36-Monats-Überlebensrate bei 54,7 % vs. 43,6 % zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Bei den Patienten mit intermediärem Risikoprofil liegt die Überlebensrate nach 36 Monaten bei 60,3 % vs. 49,8 % und bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bei 34,2 % vs. 20,4 %, jeweils zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Tabelle 3: ***Gesamtüberleben – RCT CA209-214***

Nivolumab+Ipilimumab			**Sunitinib**			**Nivolumab+ Ipilimumab vs. Sunitinib**
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**HR[(2)] (95 %-KI) p-Wert[(3)]**
Gesamtpopulation: Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 1)						
425	199 (46,8)	N.A. (35,55; N.A.)	422	248 (58,8)	26,64 (22,08; 33,38)	0,657 (0,545; 0,793) < 0,0001
Teilpopulation a: Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)						
334	140 (41,9)	N.A. (44,42; N.A.)	333	179 (53,8)	35,25 (28,62; 44,39)	0,690 (0,553; 0,860) 0,0009
Teilpopulation b: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)						
91	59 (64,8)	21,45 (15,08; 27,33)	89	69 (77,5)	9,72 (6,24; 14,32)	0,582 (0,408; 0,830) 0,0025
(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet						

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS (3) Log-rank Test stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: Es können sowohl die Robustheit wie auch die Reife der Daten des 30-Monats-Datenschnittes durch den 36-Monats-Datenschnitt bestätigt werden. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Anhang: Ergänzende Informationen (diese gehören nicht zu Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen)

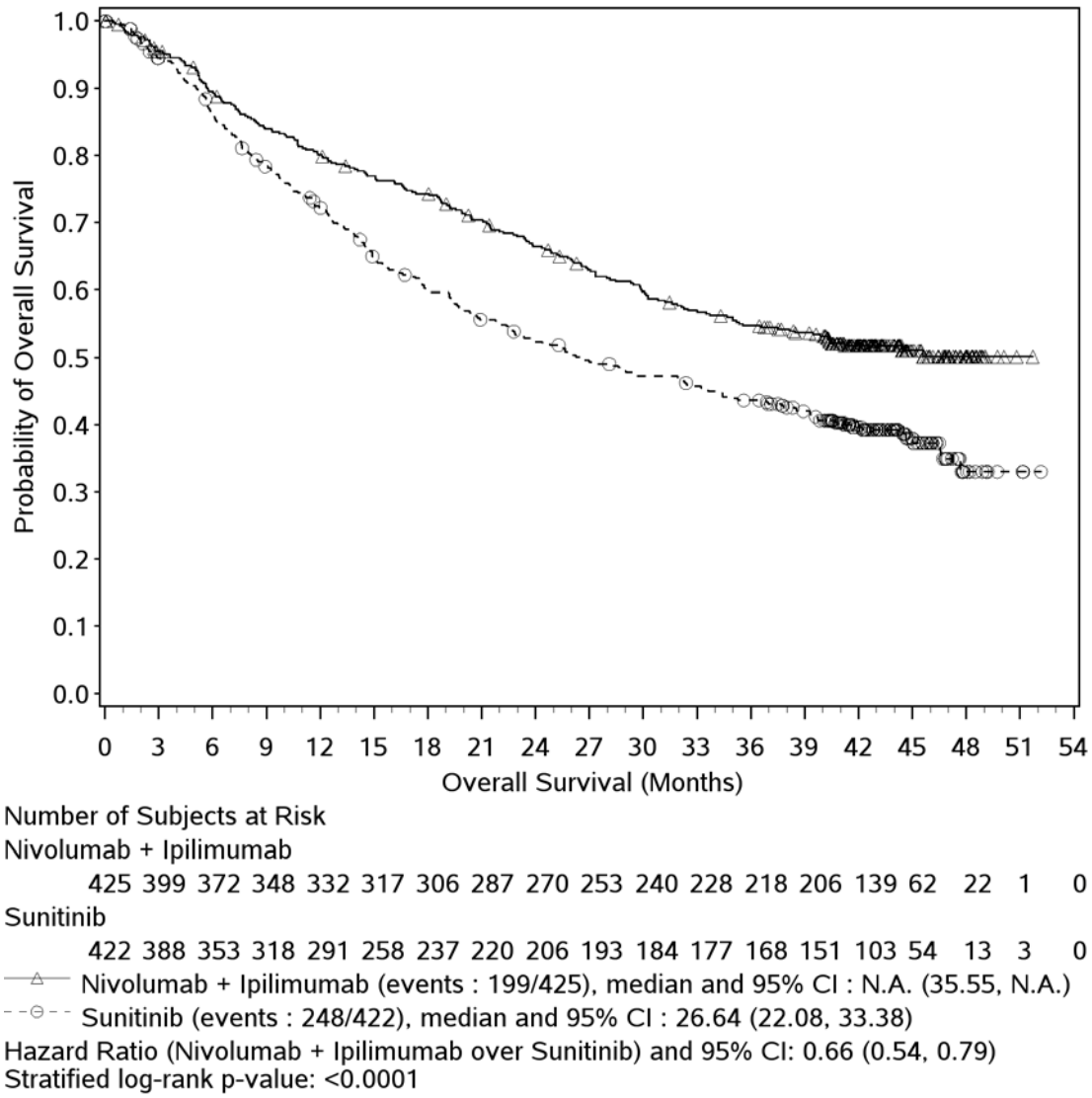
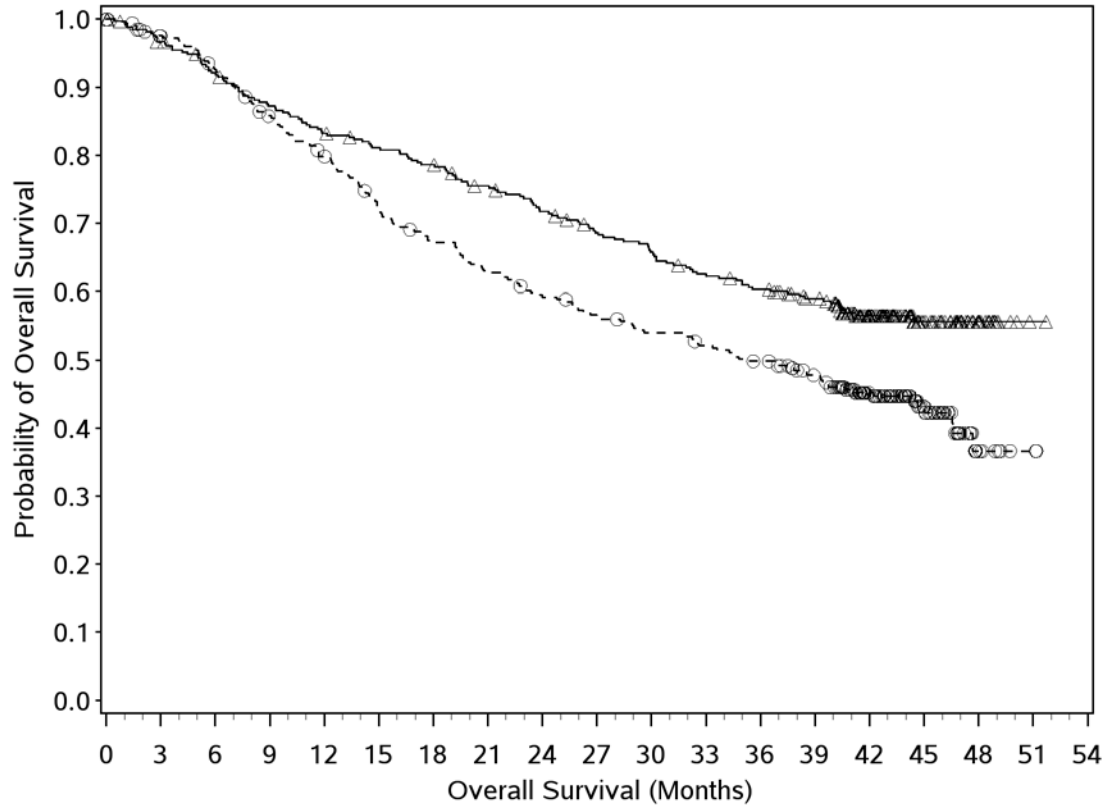


Abbildung 13: ***Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Gesamtpopulation) – RCT CA209-214***



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

334 319 302 285 272 263 255 242 229 216 207 196 188 176 119 56 20 1 0

Sunitinib

333 316 299 274 254 227 211 197 185 175 167 160 152 136 92 49 11 2 0

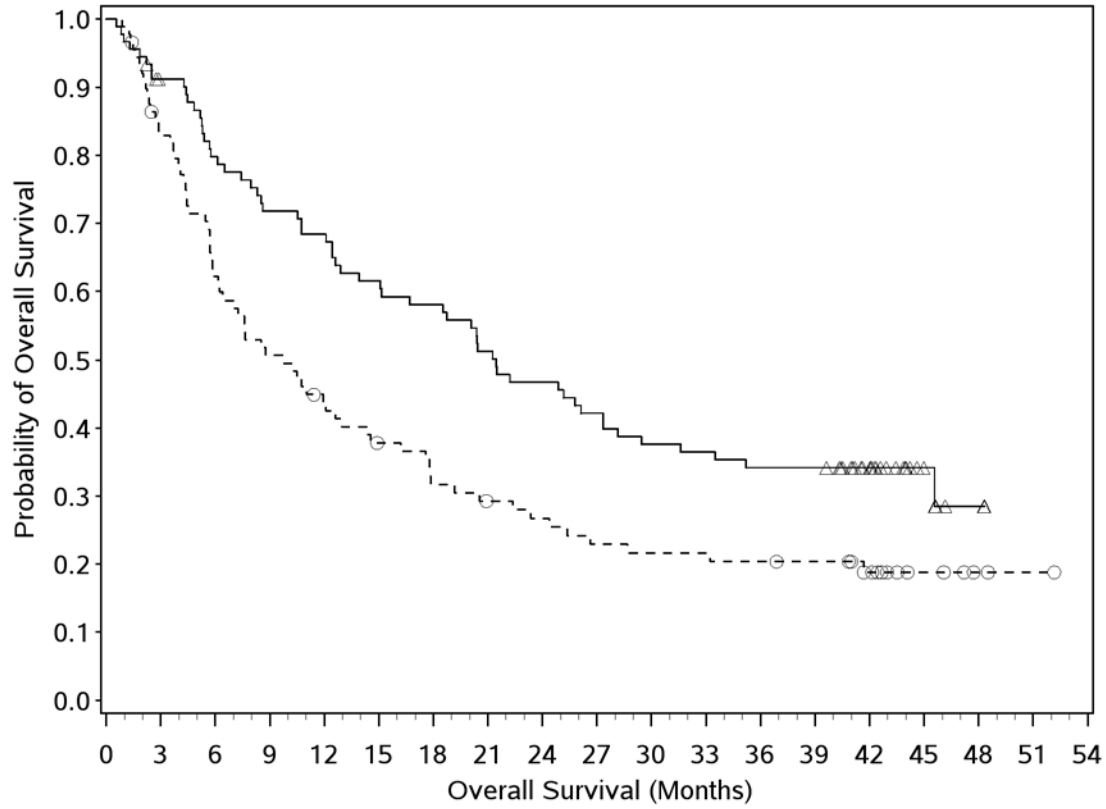
Nivolumab + Ipilimumab (events : 140/334), median and 95% CI : N.A. (44.42, N.A.)

Sunitinib (events : 179/333), median and 95% CI : 35.25 (28.62, 44.39)

Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib) and 95% CI: 0.69 (0.55, 0.86)

Stratified log-rank p-value: 0.0009

Abbildung 14: ***Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Teilpopulation a) – RCT CA209-214***



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab	91	80	70	63	60	54	51	45	41	37	33	32	30	30	20	6	2	0	0
Sunitinib	89	72	54	44	37	31	26	23	21	18	17	17	16	15	11	5	2	1	0

Nivolumab + Ipilimumab (events : 59/91), median and 95% CI : 21.45 (15.08, 27.33)

Sunitinib (events : 69/89), median and 95% CI : 9.72 (6.24, 14.32)

Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib) and 95% CI: 0.58 (0.41, 0.83)

Stratified log-rank p-value: 0.0025

Abbildung 15: ***Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Teilpopulation b) – RCT CA209-214***

Tabelle 4: ***Ergebnisse für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) (Gesamtpopulation) – RCT CA209-214***

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**	**Sunitinib N = 416**	**HR[2] (95 %-KI)**
Patienten mit Ereignis	420 (99,3)	413 (99,3)	0,735 (0,638; 0,846)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	310 (73,3)	357 (85,8)	0,600 (0,514; 0,700)
Ermüdung	180 (42,6)	211 (50,7)	0,715 (0,585; 0,874)
Fieber	106 (25,1)	65 (15,6)	1,600 (1,174; 2,181)
Asthenie	71 (16,8)	73 (17,5)	0,891 (0,641; 1,239)
Ödem peripher	60 (14,2)	51 (12,3)	1,084 (0,744; 1,578)
Grippeähnliche Erkrankung	38 (9,0)	19 (4,6)	1,982 (1,142; 3,441)
Schmerz	27 (6,4)	33 (7,9)	0,696 (0,416; 1,163)
Schüttelfrost	25 (5,9)	27 (6,5)	0,827 (0,476; 1,436)
Brustkorbschmerz	20 (4,7)	25 (6,0)	0,756 (0,419; 1,364)
Schleimhautentzündung	15 (3,5)	119 (28,6)	0,103 (0,060; 0,176)
Unwohlsein	8 (1,9)	24 (5,8)	0,307 (0,138; 0,685)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	302 (71,4)	356 (85,6)	0,500 (0,427; 0,585)
Diarrhoe	156 (36,9)	224 (53,8)	0,540 (0,438; 0,665)
Übelkeit	123 (29,1)	169 (40,6)	0,624 (0,495; 0,789)
Erbrechen	88 (20,8)	122 (29,3)	0,650 (0,493; 0,857)
Obstipation	74 (17,5)	77 (18,5)	0,858 (0,621; 1,184)
Abdominalschmerz	59 (13,9)	77 (18,5)	0,673 (0,478; 0,948)
Mundtrockenheit	21 (5,0)	24 (5,8)	0,815 (0,453; 1,468)
Schmerzen Oberbauch	22 (5,2)	26 (6,3)	0,749 (0,421; 1,330)
Stomatitis	22 (5,2)	104 (25,0)	0,170 (0,107; 0,270)
Dyspepsie	18 (4,3)	78 (18,8)	0,201 (0,120; 0,336)
Bauch aufgetrieben	11 (2,6)	21 (5,0)	0,482 (0,232; 1,003)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	10 (2,4)	41 (9,9)	0,221 (0,111; 0,442)
Haemorrhoiden	8 (1,9)	23 (5,5)	0,315 (0,140; 0,708)
Mundschmerzen	2 (0,5)	29 (7,0)	0,065 (0,016; 0,273)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	257 (60,8)	291 (70,0)	0,731 (0,616; 0,867)
Pruritus	148 (35,0)	45 (10,8)	3,704 (2,651; 5,176)
Ausschlag	104 (24,6)	65 (15,6)	1,560 (1,141; 2,133)
Trockene Haut	44 (10,4)	38 (9,1)	1,023 (0,659; 1,590)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**	**Sunitinib N = 416**	**HR[2] (95 %-KI)**
Ausschlag makulo-papulös	44 (10,4)	19 (4,6)	2,264 (1,319; 3,887)
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	7 (1,7)	168 (40,4)	0,027 (0,013; 0,058)
Änderungen der Haarfarbe	0	24 (5,8)	N.M.E.
Gelbe Hautfarbe	0	35 (8,4)	N.M.E.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	221 (52,2)	203 (48,8)	1,054 (0,870; 1,278)
Arthralgie	100 (23,6)	60 (14,4)	1,555 (1,126; 2,147)
Rückenschmerzen	71 (16,8)	70 (16,8)	0,878 (0,628; 1,227)
Myalgie	54 (12,8)	26 (6,3)	2,102 (1,315; 3,361)
Schmerz in einer Extremität	50 (11,8)	61 (14,7)	0,674 (0,460; 0,987)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	28 (6,6)	29 (7,0)	0,902 (0,535; 1,520)
Muskelspasmen	25 (5,9)	23 (5,5)	0,904 (0,508; 1,608)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	218 (51,5)	217 (52,2)	0,928 (0,768; 1,122)
Husten	110 (26,0)	100 (24,0)	1,044 (0,794; 1,374)
Dyspnoe	86 (20,3)	71 (17,1)	1,188 (0,866; 1,630)
Pneumonitis	27 (6,4)	4 (1,0)	6,538 (2,275; 18,796)
Schmerzen im Oropharynx	21 (5,0)	28 (6,7)	0,626 (0,354; 1,107)
Dysphonie	15 (3,5)	23 (5,5)	0,579 (0,297; 1,127)
Epistaxis	6 (1,4)	55 (13,2)	0,087 (0,037; 0,204)
Untersuchungen	213 (50,4)	201 (48,3)	0,944 (0,777; 1,146)
Lipase erhöht	73 (17,3)	50 (12,0)	1,296 (0,902; 1,862)
Amylase erhöht	61 (14,4)	34 (8,2)	1,668 (1,093; 2,545)
Aspartataminotransferase erhöht	55 (13,0)	35 (8,4)	1,465 (0,955; 2,247)
Kreatinin im Blut erhöht	57 (13,5)	40 (9,6)	1,273 (0,847; 1,913)
Alaninaminotransferase erhöht	53 (12,5)	37 (8,9)	1,360 (0,891; 2,076)
Gewicht erniedrigt	38 (9,0)	36 (8,7)	1,027 (0,650; 1,622)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	28 (6,6)	20 (4,8)	1,307 (0,733; 2,330)
Thyreotropin im Blut erhöht	10 (2,4)	21 (5,0)	0,449 (0,211; 0,955)
Thrombozytenzahl vermindert	9 (2,1)	58 (13,9)	0,128 (0,063; 0,259)
Leukozytenzahl erniedrigt	6 (1,4)	34 (8,2)	0,155 (0,065; 0,370)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (0,9)	29 (7,0)	0,113 (0,039; 0,323)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**	**Sunitinib N = 416**	**HR[2] (95 %-KI)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	210 (49,6)	174 (41,8)	1,155 (0,942; 1,416)
Nasopharyngitis	40 (9,5)	17 (4,1)	2,077 (1,174; 3,676)
Harnwegsinfektion	30 (7,1)	18 (4,3)	1,449 (0,802; 2,618)
Infektion der oberen Atemwege	30 (7,1)	27 (6,5)	0,857 (0,505; 1,456)
Bronchitis	23 (5,2)	14 (3,4)	1,251 (0,631; 2,482)
Pneumonie	23 (5,2)	12 (2,9)	1,742 (0,864; 3,513)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	215 (50,8)	199 (47,8)	0,949 (0,780; 1,153)
Appetit vermindert	94 (22,2)	122 (29,3)	0,677 (0,516; 0,888)
Hyperglykämie	43 (10,2)	19 (4,6)	2,127 (1,235; 3,663)
Hyponaträmie	34 (8,0)	28 (6,7)	1,428 (0,822; 2,483)
Hyperkalämie	32 (7,6)	21 (5,0)	1,089 (0,655; 1,813)
Dehydratation	22 (5,2)	20 (4,8)	1,016 (0,553; 1,866)
Hypomagnesiämie	15 (3,5)	24 (5,8)	0,553 (0,288; 1,061)
Erkrankungen des Nervensystems	186 (44,0)	229 (55,0)	0,599 (0,492; 0,729)
Kopfschmerz	75 (17,7)	87 (20,9)	0,808 (0,592; 1,103)
Schwindelgefühl	47 (11,1)	46 (11,1)	0,915 (0,606; 1,380)
Geschmacksstörung	29 (6,9)	133 (32,0)	0,168 (0,112; 0,252)
Paraesthesie	27 (6,4)	19 (4,6)	1,222 (0,676; 2,207)
Endokrine Erkrankungen	138 (32,6)	114 (27,4)	1,258 (0,980; 1,615)
Hypothyreose	79 (18,7)	109 (26,2)	0,657 (0,491; 0,879)
Hyperthyroidismus	48 (11,3)	14 (3,4)	3,612 (1,989; 6,559)
Nebenniereninsuffizienz	24 (5,7)	0	N.M.E.
Psychiatrische Erkrankungen	89 (21,0)	65 (15,6)	1,316 (0,955; 1,814)
Schlaflosigkeit	48 (11,3)	25 (6,0)	1,822 (1,121; 2,963)
Angst	23 (5,4)	17 (4,1)	1,266 (0,675; 2,375)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90 (21,3)	165 (39,7)	0,444 (0,342; 0,576)
Anämie	68 (16,1)	99 (23,8)	0,626 (0,458; 0,855)
Thrombozytopenie	8 (1,9)	73 (17,5)	0,092 (0,044; 0,191)
Neutropenie	4 (0,9)	47 (11,3)	0,064 (0,023; 0,180)
Leukopenie	1 (0,2)	22 (5,3)	0,043 (0,006; 0,322)
Gefäßerkrankungen	93 (22,0)	187 (45,0)	0,357 (0,277; 0,459)
Hypertonie	44 (10,4)	165 (39,7)	0,184 (0,131; 0,259)

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 423	Sunitinib N = 416	HR[2] (95 %-KI)
Augenerkrankungen	81 (19,1)	57 (13,7)	1,266 (0,898; 1,786)
Sehen verschwommen	23 (5,4)	6 (1,4)	3,575 (1,453; 8,799)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	80 (18,9)	78 (18,8)	0,897 (0,653; 1,230)
Hämaturie	10 (2,4)	24 (5,8)	0,376 (0,179; 0,789)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	43 (10,2)	58 (13,9)	0,599 (0,399; 0,899)
Progression eines malignen Neoplasmas	24 (5,7)	31 (7,5)	0,606 (0,351; 1,048)

(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende
(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS

Tabelle 5: ***Ergebnisse für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) (Teilpopulation a) – RCT CA209-214***

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329	HR[2] (95 %-KI)
Patienten mit Ereignis	330 (99,1)	326 (99,1)	0,713 (0,609; 0,836)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	248 (74,5)	287 (87,2)	0,592 (0,498; 0,703)
Ermüdung	146 (43,8)	169 (51,4)	0,736 (0,589; 0,920)
Fieber	80 (24,0)	56 (17,0)	1,420 (1,008; 2,000)
Asthenie	57 (17,1)	59 (17,9)	0,923 (0,641; 1,329)
Ödem peripher	45 (13,5)	43 (13,1)	0,999 (0,656; 1,520)
Grippeähnliche Erkrankung	34 (10,2)	17 (5,2)	1,990 (1,111; 3,564)
Schmerz	18 (5,4)	26 (7,9)	0,604 (0,330; 1,106)
Schüttelfrost	17 (5,1)	23 (7,0)	0,697 (0,372; 1,308)
Brustkorbschmerz	18 (5,4)	21 (6,4)	0,818 (0,435; 1,539)
Schleimhautentzündung	14 (4,2)	94 (28,6)	0,125 (0,071; 0,220)
Unwohlsein	8 (2,4)	21 (6,4)	0,357 (0,158; 0,807)
Ödem	4 (1,2)	18 (5,5)	0,213 (0,072; 0,631)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	238 (71,5)	287 (87,2)	0,463 (0,388; 0,553)
Diarrhoe	127 (38,1)	193 (58,7)	0,518 (0,412; 0,651)
Übelkeit	93 (27,9)	133 (40,4)	0,599 (0,459; 0,781)
Erbrechen	61 (18,3)	96 (29,2)	0,572 (0,415; 0,790)
Obstipation	55 (16,5)	58 (17,6)	0,865 (0,597; 1,253)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 333**	**Sunitinib N = 329**	**HR[2] (95 %-KI)**
Abdominalschmerz	49 (14,7)	66 (20,1)	0,664 (0,458; 0,964)
Mundtrockenheit	19 (5,7)	19 (5,8)	0,951 (0,503; 1,799)
Stomatitis	20 (6,0)	89 (27,1)	0,179 (0,110; 0,291)
Schmerzen Oberbauch	16 (4,8)	23 (7,0)	0,648 (0,341; 1,230)
Dyspepsie	12 (3,6)	66 (20,1)	0,158 (0,085; 0,292)
Bauch aufgetrieben	7 (2,1)	17 (5,2)	0,403 (0,167; 0,972)
Hämorrhoiden	8 (2,4)	17 (5,2)	0,420 (0,180; 0,980)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	7 (2,1)	35 (10,6)	0,185 (0,082; 0,417)
Zahnschmerzen	5 (1,5)	18 (5,5)	0,252 (0,093; 0,680)
Mundschmerzen	1 (0,3)	21 (6,4)	0,045 (0,006; 0,334)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	216 (64,9)	242 (73,6)	0,775 (0,644; 0,932)
Pruritus	126 (37,8)	38 (11,6)	3,849 (2,677; 5,535)
Ausschlag	88 (26,4)	57 (17,3)	1,571 (1,124; 2,197)
Ausschlag makulo-papulös	39 (11,7)	17 (5,2)	2,317 (1,310; 4,100)
Trockene Haut	34 (10,2)	28 (8,5)	1,127 (0,681; 1,863)
Erythem	18 (5,4)	7 (2,1)	2,561 (1,068; 6,141)
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	7 (2,1)	148 (45,0)	0,031 (0,015; 0,067)
Hautverfärbung	2 (0,6)	19 (5,8)	0,097 (0,022; 0,417)
Änderungen der Haarfarbe	0	19 (5,8)	N.M.E.
Gelbe Hautfarbe	0	31 (9,4)	N.M.E.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	179 (53,8)	173 (52,6)	1,042 (0,844; 1,286)
Arthralgie	84 (25,2)	54 (16,4)	1,504 (1,066; 2,121)
Rückenschmerzen	57 (17,1)	55 (16,7)	0,935 (0,645; 1,357)
Myalgie	51 (15,3)	23 (7,0)	2,269 (1,385; 3,717)
Schmerz in einer Extremität	42 (12,6)	55 (16,7)	0,646 (0,430; 0,972)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	25 (7,5)	26 (7,9)	0,891 (0,513; 1,547)
Muskelspasmen	21 (6,3)	21 (6,4)	0,878 (0,477; 1,618)
Muskelschwäche	10 (3,0)	17 (5,2)	0,528 (0,241; 1,156)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	172 (51,7)	138 (41,9)	1,256 (1,001; 1,575)
Nasopharyngitis	30 (9,0)	14 (4,3)	1,982 (1,049; 3,745)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 333**	**Sunitinib N = 329**	**HR[2] (95 %-KI)**
Infektion der oberen Atemwege	27 (8,1)	22 (6,7)	1,026 (0,580; 1,815)
Harnwegsinfektion	24 (7,2)	16 (4,9)	1,415 (0,750; 2,671)
Pneumonie	20 (6,0)	10 (3,0)	1,912 (0,893; 4,093)
Influenza	17 (5,1)	5 (1,5)	3,136 (1,154; 8,521)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	172 (51,7)	173 (52,6)	0,947 (0,765; 1,171)
Husten	88 (26,4)	81 (24,6)	1,075 (0,793; 1,458)
Dyspnoe	71 (21,3)	54 (16,4)	1,329 (0,932; 1,895)
Pneumonitis	22 (6,6)	2 (0,6)	11,363 (2,670; 48,352)
Schmerzen im Oropharynx	16 (4,8)	25 (7,6)	0,525 (0,279; 0,989)
Dysphonie	13 (3,9)	20 (6,1)	0,617 (0,307; 1,243)
Epistaxis	5 (1,5)	46 (14,0)	0,086 (0,034; 0,219)
Untersuchungen	166 (49,8)	164 (49,8)	0,924 (0,744; 1,147)
Lipase erhöht	61 (18,3)	40 (12,2)	1,393 (0,934; 2,079)
Amylase erhöht	52 (15,6)	26 (7,9)	1,949 (1,216; 3,125)
Alaninaminotransferase erhöht	47 (14,1)	33 (10,0)	1,406 (0,900; 2,198)
Aspartataminotransferase erhöht	44 (13,2)	30 (9,1)	1,457 (0,915; 2,319)
Kreatinin im Blut erhöht	45 (13,5)	34 (10,3)	1,232 (0,788; 1,926)
Gewicht erniedrigt	31 (9,3)	30 (9,1)	1,010 (0,610; 1,670)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	22 (6,6)	11 (3,3)	2,007 (0,972; 4,143)
Thyreotropin im Blut erhöht	8 (2,4)	18 (5,5)	0,425 (0,185; 0,979)
Thrombozytenzahl vermindert	8 (2,4)	48 (14,6)	0,138 (0,065; 0,293)
Leukozytenzahl erniedrigt	5 (1,5)	28 (8,5)	0,158 (0,061; 0,411)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (0,9)	27 (8,2)	0,096 (0,029; 0,316)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	162 (48,6)	153 (46,5)	0,971 (0,778; 1,212)
Appetit vermindert	66 (19,8)	95 (28,9)	0,618 (0,451; 0,847)
Hyperglykämie	34 (10,2)	16 (4,9)	2,070 (1,140; 3,757)
Hyponaträmie	29 (8,7)	22 (6,7)	1,304 (0,749; 2,270)
Hyperkalämie	28 (8,4)	18 (5,5)	1,502 (0,830; 2,719)
Dehydratation	18 (5,4)	15 (4,6)	1,136 (0,571; 2,259)
Hypomagnesiämie	13 (3,9)	17 (5,2)	0,726 (0,352; 1,497)
Erkrankungen des Nervensystems	150 (45,0)	186 (56,5)	0,625 (0,504; 0,777)

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329	HR[2] (95 %-KI)
Kopfschmerz	68 (20,4)	74 (22,5)	0,882 (0,634; 1,227)
Schwindelgefühl	38 (11,4)	38 (11,6)	0,925 (0,589; 1,453)
Geschmacksstörung	22 (6,6)	109 (33,1)	0,157 (0,099; 0,249)
Paraesthesie	22 (6,6)	15 (4,6)	1,328 (0,686; 2,569)
Endokrine Erkrankungen	125 (37,5)	95 (28,9)	1,420 (1,087; 1,856)
Hypothyreose	74 (22,2)	93 (28,3)	0,738 (0,543; 1,003)
Hyperthyroidismus	43 (12,9)	8 (2,4)	5,741 (2,697; 12,220)
Nebenniereninsuffizienz	22 (6,6)	0	N.M.E.
Psychiatrische Erkrankungen	73 (21,9)	51 (15,5)	1,418 (0,991; 2,030)
Schlaflosigkeit	38 (11,4)	21 (6,4)	1,758 (1,030; 3,001)
Angst	19 (5,7)	11 (3,3)	1,668 (0,793; 3,509)
Gefäßerkrankungen	77 (23,1)	158 (48,0)	0,352 (0,267; 0,463)
Hypertonie	35 (10,5)	145 (44,1)	0,173 (0,119; 0,251)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	65 (19,5)	123 (37,4)	0,434 (0,321; 0,588)
Anämie	47 (14,1)	72 (21,9)	0,612 (0,423; 0,886)
Thrombozytopenie	7 (2,1)	55 (16,7)	0,111 (0,051; 0,245)
Neutropenie	4 (1,2)	37 (11,2)	0,090 (0,032; 0,254)
Leukopenie	1 (0,3)	22 (6,7)	0,043 (0,006; 0,322)
Augenerkrankungen	67 (20,1)	49 (14,9)	1,306 (0,902; 1,889)
Sehen verschwommen	19 (5,7)	5 (1,5)	3,612 (1,346; 9,689)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	61 (18,3)	59 (17,9)	0,951 (0,664; 1,364)
Hämaturie	7 (2,1)	19 (5,8)	0,329 (0,138; 0,787)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	26 (7,8)	40 (12,2)	0,587 (0,357; 0,964)
Progression eines malignen Neoplasmas	13 (3,9)	18 (5,5)	0,664 (0,324; 1,359)

(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS

Tabelle 6: ***Ergebnisse für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) (Teilpopulation b) – RCT CA209-214***

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87	HR[2] (95 %-KI)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**	**Sunitinib N = 87**	**HR[2] (95 %-KI)**
Patienten mit Ereignis	90 (100,0)	87 (100,0)	0,819 (0,605; 1,109)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (71,1)	69 (79,3)	0,679 (0,478; 0,966)
Übelkeit	30 (33,3)	36 (41,4)	0,722 (0,443; 1,177)
Diarrhoe	29 (32,2)	31 (35,6)	0,673 (0,397; 1,140)
Erbrechen	27 (30,0)	26 (29,9)	0,941 (0,546; 1,623)
Obstipation	19 (21,1)	19 (21,8)	0,836 (0,434; 1,610)
Abdominalschmerz	10 (11,1)	11 (12,6)	0,724 (0,299; 1,756)
Schmerzen Oberbauch	6 (6,7)	3 (3,4)	1,477 (0,355; 6,149)
Dyspepsie	6 (6,7)	12 (13,8)	0,442 (0,165; 1,181)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	3 (3,3)	6 (6,9)	0,419 (0,104; 1,691)
Mundtrockenheit	2 (2,2)	5 (5,7)	0,328 (0,062; 1,723)
Stomatitis	2 (2,2)	15 (17,2)	0,116 (0,026; 0,510)
Mundschmerzen	1 (1,1)	8 (9,2)	0,118 (0,015; 0,941)
Haemorrhoiden	0	6 (6,9)	N.M.E.
Pankreatitis	0	5 (5,7)	N.M.E.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	62 (68,9)	70 (80,5)	0,634 (0,445; 0,903)
Ermüdung	34 (37,8)	42 (48,3)	0,631 (0,397; 1,003)
Fieber	26 (28,9)	9 (10,3)	2,705 (1,262; 5,795)
Ödem peripher	15 (16,7)	8 (9,2)	1,518 (0,636; 3,623)
Asthenie	14 (15,6)	14 (16,1)	0,760 (0,350; 1,649)
Schmerz	9 (10,0)	7 (8,0)	1,028 (0,377; 2,805)
Schüttelfrost	8 (8,9)	4 (4,6)	1,546 (0,451; 5,302)
Schleimhautentzündung	1 (1,1)	25 (28,7)	0,029 (0,004; 0,213)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (58,9)	46 (52,9)	0,876 (0,581; 1,321)
Appetit vermindert	28 (31,1)	27 (31,0)	0,888 (0,517; 1,526)
Hyperglykämie	9 (10,0)	3 (3,4)	2,428 (0,643; 9,169)
Hyperkalzämie	6 (6,7)	7 (8,0)	0,755 (0,249; 2,285)
Hyperkaliämie	6 (6,7)	3 (3,4)	1,016 (0,225; 4,591)
Dehydratation	4 (4,4)	5 (5,7)	0,671 (0,178; 2,525)
Hyponaträmie	3 (3,3)	6 (6,9)	0,370 (0,090; 1,531)
Hypoalbuminämie	2 (2,2)	7 (8,0)	0,196 (0,040; 0,961)
Hypomagnesiämie	2 (2,2)	7 (8,0)	0,189 (0,038; 0,950)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**	**Sunitinib N = 87**	**HR[2] (95 %-KI)**
Untersuchungen	47 (52,2)	37 (42,5)	1,031 (0,663; 1,602)
Lipase erhöht	12 (13,3)	10 (11,5)	0,917 (0,387; 2,174)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (12,2)	5 (5,7)	1,509 (0,502; 4,533)
Kreatinin im Blut erhöht	12 (13,3)	8 (9,2)	1,492 (0,550; 4,050)
Amylase erhöht	9 (10,0)	8 (9,2)	0,804 (0,299; 2,163)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (6,7)	4 (4,6)	1,010 (0,272; 3,750)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	6 (6,7)	9 (10,3)	0,511 (0,178; 1,470)
Gewicht erniedrigt	7 (7,8)	6 (6,9)	1,115 (0,373; 3,334)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (1,1)	10 (11,5)	0,081 (0,010; 0,636)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (1,1)	6 (6,9)	0,140 (0,017; 1,166)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (51,1)	44 (50,6)	0,860 (0,565; 1,311)
Husten	22 (24,4)	19 (21,8)	0,921 (0,491; 1,728)
Dyspnoe	15 (16,7)	17 (19,5)	0,761 (0,375; 1,542)
Schmerzen im Oropharynx	5 (5,6)	3 (3,4)	1,505 (0,358; 6,338)
Pneumonitis	5 (5,6)	2 (2,3)	1,702 (0,294; 9,840)
Pleuraerguss	2 (2,2)	7 (8,0)	0,299 (0,062; 1,440)
Epistaxis	1 (1,1)	9 (10,3)	0,093 (0,012; 0,738)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	42 (46,7)	30 (34,5)	1,121 (0,694; 1,809)
Arthralgie	16 (17,8)	6 (6,9)	1,985 (0,768; 5,127)
Rückenschmerzen	14 (15,6)	15 (17,2)	0,670 (0,310; 1,448)
Schmerz in einer Extremität	8 (8,9)	6 (6,9)	0,915 (0,304; 2,747)
Muskelschwäche	6 (6,7)	2 (2,3)	2,325 (0,466; 11,598)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	41 (45,6)	49 (56,3)	0,530 (0,342; 0,821)
Pruritus	22 (24,4)	7 (8,0)	2,943 (1,246; 6,953)
Ausschlag	16 (17,8)	8 (9,2)	1,489 (0,627; 3,531)
Trockene Haut	10 (11,1)	10 (11,5)	0,739 (0,293; 1,861)
Ausschlag makulo-papulös	5 (5,6)	2 (2,3)	1,833 (0,342; 9,818)
Änderungen der Haarfarbe	0	5 (5,7)	N.M.E.
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	0	20 (23,0)	N.M.E.
Infektionen und parasitäre	38 (42,2)	36 (41,4)	0,807 (0,507; 1,286)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**	**Sunitinib N = 87**	**HR[2] (95 %-KI)**
Erkrankungen			
Nasopharyngitis	10 (11,1)	3 (3,4)	2,507 (0,679; 9,255)
Infektion der oberen Atemwege	3 (3,3)	5 (5,7)	0,278 (0,065; 1,191)
Bronchitis	9 (10,0)	2 (2,3)	2,353 (0,477; 11,617)
Harnwegsinfektion	6 (6,7)	2 (2,3)	1,691 (0,327; 8,750)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (40,0)	43 (49,4)	0,491 (0,308; 0,784)
Schwindelgefühl	9 (10,0)	8 (9,2)	0,865 (0,319; 2,345)
Geschmacksstörung	7 (7,8)	24 (27,6)	0,216 (0,091; 0,508)
Kopfschmerz	7 (7,8)	13 (14,9)	0,417 (0,163; 1,068)
Paraesthesie	5 (5,6)	4 (4,6)	0,859 (0,227; 3,255)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (27,8)	42 (48,3)	0,472 (0,283; 0,788)
Anämie	21 (23,3)	27 (31,0)	0,661 (0,367; 1,189)
Thrombozytopenie	1 (1,1)	18 (20,7)	0,041 (0,005; 0,309)
Neutropenie	0	10 (11,5)	N.M.E.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (21,1)	19 (21,8)	0,734 (0,378; 1,424)
Akute Nierenschädigung	5 (5,6)	5 (5,7)	0,818 (0,233; 2,870)
Hämaturie	3 (3,3)	5 (5,7)	0,557 (0,132; 2,349)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (20,0)	10 (11,5)	1,297 (0,585; 2,875)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	5 (5,6)	0	N.M.E.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	17 (18,9)	18 (20,7)	0,625 (0,309; 1,266)
Progression eines malignen Neoplasmas	11 (12,2)	13 (14,9)	0,535 (0,230; 1,245)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (17,8)	14 (16,1)	0,963 (0,467; 1,987)
Schlaflosigkeit	10 (11,1)	4 (4,6)	2,150 (0,664; 6,960)
Verwirrtheitszustand	5 (5,6)	0	N.M.E.
Angst	4 (4,4)	6 (6,9)	0,560 (0,156; 2,008)
Depression	2 (2,2)	5 (5,7)	0,284 (0,053; 1,504)
Gefäßerkrankungen	16 (17,8)	29 (33,3)	0,385 (0,205; 0,725)
Hypertonie	9 (10,0)	20 (23,0)	0,262 (0,113; 0,606)
Endokrine Erkrankungen	13 (14,4)	19 (21,8)	0,532 (0,258; 1,096)

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87	HR[2] (95 %-KI)
Hyperthyroidismus	5 (5,6)	6 (6,9)	0,814 (0,247; 2,688)
Hypothyreose	5 (5,6)	16 (18,4)	0,229 (0,083; 0,634)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (10,0)	2 (2,3)	3,115 (0,651; 14,919)
Vertigo	5 (5,6)	0	N.M.E.

(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende
(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS

Tabelle 7: ***Ergebnisse für häufige schwere UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) (Gesamtpopulation) – RCT CA209-214***

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 423	Sunitinib N = 416	HR[2] (95 %-KI)
Patienten mit Ereignis	282 (66,7)	318 (76,4)	0,605 (0,515; 0,710)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44 (10,4)	77 (18,5)	0,503 (0,346; 0,730)
Ermüdung	28 (6,6)	40 (9,6)	0,627 (0,384; 1,022)
Asthenie	11 (2,6)	13 (3,1)	0,740 (0,327; 1,676)
Schleimhautentzündung	1 (0,2)	12 (2,9)	0,079 (0,010; 0,606)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (10,9)	76 (18,3)	0,559 (0,387; 0,808)
Diarrhoe	17 (4,0)	25 (6,0)	0,657 (0,354; 1,218)
Übelkeit	8 (1,9)	7 (1,7)	1,090 (0,395; 3,010)
Abdominalschmerz	6 (1,4)	7 (1,7)	0,830 (0,278; 2,474)
Stomatitis	0	12 (2,9)	N.M.E.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (4,7)	44 (10,6)	0,408 (0,240; 0,695)
Ausschlag	9 (2,1)	0	N.M.E.
Ausschlag makulo-papulös	7 (1,7)	2 (0,5)	2,882 (0,590; 14,082)
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	1 (0,2)	32 (7,7)	0,029 (0,004; 0,210)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (5,4)	24 (5,8)	0,818 (0,457; 1,464)
Arthralgie	5 (1,2)	1 (0,2)	4,476 (0,519; 38,603)
Rückenschmerzen	8 (1,9)	7 (1,7)	0,990 (0,347; 2,827)
Schmerz in einer Extremität	2 (0,5)	5 (1,2)	0,396 (0,077; 2,045)
Erkrankungen der Atemwege, des	32 (7,6)	33 (7,9)	0,935 (0,574; 1,522)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**	**Sunitinib N = 416**	**HR[2] (95 %-KI)**
Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	11 (2,6)	10 (2,4)	1,059 (0,448; 2,502)
Untersuchungen	89 (21,0)	88 (21,2)	0,882 (0,655; 1,187)
Lipase erhöht	45 (10,6)	31 (7,5)	1,234 (0,777; 1,960)
Amylase erhöht	28 (6,6)	16 (3,8)	1,586 (0,856; 2,940)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (3,3)	6 (1,4)	2,199 (0,839; 5,763)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,5)	4 (1,0)	0,362 (0,064; 2,037)
Alaninaminotransferase erhöht	20 (4,7)	5 (1,2)	3,868 (1,446; 10,347)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8 (1,9)	4 (1,0)	1,980 (0,595; 6,589)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,2)	29 (7,0)	0,032 (0,004; 0,236)
Leukozytenzahl erniedrigt	0	9 (2,2)	N.M.E.
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,2)	18 (4,3)	0,050 (0,007; 0,379)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	48 (11,3)	29 (7,0)	1,425 (0,900; 2,257)
Harnwegsinfektion	5 (1,2)	2 (0,5)	2,093 (0,401; 10,929)
Pneumonie	12 (2,8)	4 (1,0)	2,706 (0,869; 8,427)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (17,3)	49 (11,8)	1,334 (0,925; 1,923)
Appetit vermindert	7 (1,7)	4 (1,0)	1,476 (0,427; 5,100)
Hyperglykämie	18 (4,3)	4 (1,0)	4,040 (1,360; 11,995)
Hyponaträmie	19 (4,5)	14 (3,4)	1,312 (0,655; 2,626)
Hyperkalämie	11 (2,6)	6 (1,4)	1,565 (0,569; 4,305)
Dehydratation	7 (1,7)	9 (2,2)	0,673 (0,249; 1,820)
Hypomagnesiämie	1 (0,2)	4 (1,0)	0,224 (0,025; 2,007)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (6,6)	21 (5,0)	1,238 (0,701; 2,187)
Kopfschmerz	4 (0,9)	5 (1,2)	0,780 (0,209; 2,909)
Endokrine Erkrankungen	26 (6,1)	1 (0,2)	25,317 (3,431; > 99,999)
Nebenniereninsuffizienz	10 (2,4)	0	N.M.E.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (6,4)	63 (15,1)	0,380 (0,241; 0,599)
Anämie	18 (4,3)	30 (7,2)	0,558 (0,309; 1,006)
Thrombozytopenie	2 (0,5)	18 (4,3)	0,100 (0,023; 0,434)
Neutropenie	1 (0,2)	21 (5,0)	0,038 (0,005; 0,283)
Gefäßerkrankungen	20 (4,7)	75 (18,0)	0,209 (0,126; 0,348)

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 423	Sunitinib N = 416	HR[2] (95 %-KI)
Hypertonie	13 (3,1)	69 (16,6)	0,145 (0,078; 0,268)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (3,8)	19 (4,6)	0,774 (0,396; 1,510)
Hämaturie	1 (0,2)	5 (1,2)	0,179 (0,021; 1,549)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	26 (6,1)	21 (5,0)	0,940 (0,523; 1,687)
Progression eines malignen Neoplasmas	14 (3,3)	15 (3,6)	0,705 (0,332; 1,498)

(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende
(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS

Tabelle 8: ***Ergebnisse für häufige schwere UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) (Teilpopulation a) – RCT CA209-214***

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329	HR[2] (95 %-KI)
Patienten mit Ereignis	219 (65,8)	249 (75,7)	0,613 (0,512; 0,735)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (9,6)	61 (18,5)	0,471 (0,306; 0,725)
Ermüdung	20 (6,0)	32 (9,7)	0,578 (0,329; 1,016)
Asthenie	9 (2,7)	10 (3,0)	0,884 (0,359; 2,178)
Schleimhautentzündung	1 (0,3)	10 (3,0)	0,095 (0,012; 0,742)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (11,7)	59 (17,9)	0,612 (0,408; 0,918)
Diarrhoe	15 (4,5)	22 (6,7)	0,671 (0,348; 1,295)
Übelkeit	6 (1,8)	6 (1,8)	0,960 (0,309; 2,984)
Erbrechen	2 (0,6)	8 (2,4)	0,255 (0,054; 1,203)
Stomatitis	0	8 (2,4)	N.M.E.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	18 (5,4)	36 (10,9)	0,466 (0,264; 0,822)
Ausschlag	9 (2,7)	0	N.M.E.
Ausschlag makulo-papulös	5 (1,5)	2 (0,6)	2,262 (0,437; 11,715)
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	1 (0,3)	25 (7,6)	0,038 (0,005; 0,278)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (5,4)	21 (6,4)	0,775 (0,411; 1,459)
Rückenschmerzen	6 (1,8)	5 (1,5)	1,187 (0,361; 3,900)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 333**	**Sunitinib N = 329**	**HR[2] (95 %-KI)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (10,8)	19 (5,8)	1,708 (0,986; 2,956)
Pneumonie	10 (3,0)	2 (0,6)	4,956 (1,085; 22,641)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (6,9)	23 (7,0)	1,045 (0,589; 1,854)
Dyspnoe	9 (2,7)	6 (1,8)	1,495 (0,531; 4,206)
Untersuchungen	73 (21,9)	73 (22,2)	0,894 (0,645; 1,238)
Lipase erhöht	39 (11,7)	24 (7,3)	1,453 (0,872; 2,422)
Amylase erhöht	23 (6,9)	13 (4,0)	1,634 (0,825; 3,236)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (5,1)	5 (1,5)	3,468 (1,279; 9,407)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (3,3)	6 (1,8)	1,834 (0,677; 4,965)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	5 (1,5)	1 (0,3)	5,076 (0,593; 43,468)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,3)	27 (8,2)	0,034 (0,005; 0,254)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,3)	17 (5,2)	0,053 (0,007; 0,402)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (15,9)	39 (11,9)	1,299 (0,858; 1,968)
Appetit vermindert	4 (1,2)	3 (0,9)	1,270 (0,283; 5,703)
Hyperglykämie	14 (4,2)	3 (0,9)	4,311 (1,233; 15,076)
Hyponaträmie	17 (5,1)	12 (3,6)	1,429 (0,682; 2,994)
Hyperkalämie	8 (2,4)	5 (1,5)	1,490 (0,485; 4,574)
Dehydratation	5 (1,5)	8 (2,4)	0,565 (0,184; 1,736)
Hypomagnesiämie	1 (0,3)	4 (1,2)	0,224 (0,025; 2,007)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (6,6)	18 (5,5)	1,212 (0,650; 2,262)
Kopfschmerz	3 (0,9)	4 (1,2)	0,747 (0,167; 3,343)
Endokrine Erkrankungen	22 (6,6)	1 (0,3)	2,618 (3,048; > 99,999)
Nebenniereninsuffizienz	8 (2,4)	0	N.M.E.
Gefäßerkrankungen	14 (4,2)	61 (18,5)	0,196 (0,109; 0,352)
Hypertonie	9 (2,7)	58 (17,6)	0,133 (0,066; 0,270)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (4,2)	44 (13,4)	0,304 (0,166; 0,554)
Anämie	7 (2,1)	20 (6,1)	0,350 (0,148; 0,828)
Thrombozytopenie	2 (0,6)	11 (3,3)	0,182 (0,040; 0,821)
Neutropenie	1 (0,3)	17 (5,2)	0,056 (0,007; 0,417)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (3,0)	15 (4,6)	0,644 (0,289; 1,437)

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329	HR[2] (95 %-KI)
Hämaturie	0	4 (1,2)	N.M.E.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	15 (4,5)	15 (4,6)	0,842 (0,415; 1,710)
Progression eines malignen Neoplasmas	7 (2,1)	9 (2,7)	0,701 (0,260; 1,891)

(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende
(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS

Tabelle 9: ***Ergebnisse für häufige schwere UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) (Teilpopulation b) – RCT CA209-214***

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87	HR[2] (95 %-KI)
Patienten mit Ereignis	63 (70,0)	69 (79,3)	0,576 (0,407; 0,816)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (7,8)	17 (19,5)	0,378 (0,156; 0,915)
Übelkeit	2 (2,2)	1 (1,1)	1,852 (0,168; 20,433)
Diarrhoe	2 (2,2)	3 (3,4)	0,562 (0,093; 3,402)
Erbrechen	2 (2,2)	2 (2,3)	0,972 (0,136; 6,928)
Abdominalschmerz	0	1 (1,1)	N.M.E.
Schmerzen Oberbauch	1 (1,1)	1 (1,1)	1,022 (0,064; 16,334)
Stomatitis	0	4 (4,6)	N.M.E.
Pankreatitis	0	2 (2,3)	N.M.E.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (13,3)	16 (18,4)	0,618 (0,290; 1,320)
Ermüdung	8 (8,9)	8 (9,2)	0,812 (0,299; 2,202)
Fieber	2 (2,2)	0	N.M.E.
Ödem peripher	1 (1,1)	0	N.M.E.
Asthenie	2 (2,2)	3 (3,4)	0,345 (0,050; 2,363)
Schmerz	0	2 (2,3)	N.M.E.
Schleimhautentzündung	0	2 (2,3)	N.M.E.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (22,2)	10 (11,5)	1,460 (0,669; 3,189)
Appetit vermindert	3 (3,3)	1 (1,1)	2,033 (0,207; 19,995)
Hyperglykämie	4 (4,4)	1 (1,1)	3,243 (0,358; 29,375)
Hyperkalzämie	2 (2,2)	2 (2,3)	0,813 (0,112; 5,914)
Hyperkaliämie	3 (3,3)	1 (1,1)	1,932 (0,179; 20,798)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**	**Sunitinib N = 87**	**HR[2] (95 %-KI)**
Dehydratation	2 (2,2)	1 (1,1)	1,452 (0,129; 16,368)
Hyponaträmie	2 (2,2)	2 (2,3)	0,668 (0,087; 5,160)
Hypoalbuminämie	0	2 (2,3)	N.M.E.
Untersuchungen	16 (17,8)	15 (17,2)	0,824 (0,399; 1,704)
Lipase erhöht	6 (6,7)	7 (8,0)	0,523 (0,162; 1,683)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (3,3)	0	N.M.E.
Kreatinin im Blut erhöht	0	3 (3,4)	N.M.E.
Amylase erhöht	5 (5,6)	3 (3,4)	1,389 (0,331; 5,821)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (3,3)	0	N.M.E.
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (3,3)	3 (3,4)	0,961 (0,193; 4,787)
Thrombozytenzahl vermindert	0	2 (2,3)	N.M.E.
Leukozytenzahl erniedrigt	0	1 (1,1)	N.M.E.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (10,0)	10 (11,5)	0,699 (0,276; 1,766)
Dyspnoe	2 (2,2)	4 (4,6)	0,434 (0,078; 2,410)
Schmerzen im Oropharynx	1 (1,1)	0	N.M.E.
Pneumonitis	1 (1,1)	1 (1,1)	1,222 (0,076, 19,589)
Pleuraerguss	1 (1,1)	5 (5,7)	0,219 (0,026; 1,875)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (5,6)	3 (3,4)	1,111 (0,247; 5,008)
Arthralgie	2 (2,2)	0	N.M.E.
Rückenschmerzen	2 (2,2)	2 (2,3)	0,497 (0,045; 5,486)
Schmerz in einer Extremität	1 (1,1)	0	N.M.E.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (2,2)	8 (9,2)	0,178 (0,037; 0,867)
Ausschlag makulo-papulös	2 (2,2)	0	N.M.E.
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	0	7 (8,0)	N.M.E.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (13,3)	10 (11,5)	0,898 (0,383; 2,108)
Bronchitis	1 (1,1)	0	N.M.E.
Harnwegsinfektion	2 (2,2)	0	N.M.E.
Erkrankungen des Nervensystems	6 (6,7)	3 (3,4)	1,377 (0,339; 5,592)
Kopfschmerz	1 (1,1)	1 (1,1)	0,904 (0,056; 14,509)

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87	HR[2] (95 %-KI)
Paraesthesie	1 (1,1)	0	N.M.E.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (14,4)	19 (21,8)	0,541 (0,263; 1,112)
Anämie	11 (12,2)	10 (11,5)	0,949 (0,397; 2,267)
Thrombozytopenie	0	7 (8,0)	N.M.E.
Neutropenie	0	4 (4,6)	N.M.E.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (6,7)	4 (4,6)	1,224 (0,341; 4,400)
Akute Nierenschädigung	3 (3,3)	1 (1,1)	2,826 (0,293; 27,284)
Hämaturie	1 (1,1)	1 (1,1)	0,741 (0,045; 12,158)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	11 (12,2)	6 (6,9)	1,192 (0,416; 3,415)
Progression eines malignen Neoplasmas	7 (7,8)	6 (6,9)	0,710 (0,223; 2,263)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,1)	1 (1,1)	0,530 (0,032; 8,840)
Verwirrtheitszustand	1 (1,1)	0	N.M.E.
Depression	0	1 (1,1)	N.M.E.
Gefäßerkrankungen	6 (6,7)	14 (16,1)	0,260 (0,092; 0,732)
Hypertonie	4 (4,4)	11 (12,6)	0,195 (0,054; 0,711)
Endokrine Erkrankungen	4 (4,4)	0	N.M.E.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (3,3)	0	N.M.E.
Vertigo	3 (3,3)	0	N.M.E.

(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS

Tabelle 10: ***Ergebnisse für häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) (Gesamtpopulation) – RCT CA209-214***

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 423	Sunitinib N = 416	HR[2] (95 %-KI)
Patienten mit Ereignis	238 (56,3)	192 (46,2)	1,202 (0,993; 1,455)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (10,9)	26 (6,3)	1,612 (0,993; 2,617)
Pneumonie	12 (2,8)	5 (1,2)	2,157 (0,757; 6,147)
Harnwegsinfektion	6 (1,4)	0	N.M.E.
Sepsis	6 (1,4)	6 (1,4)	0,934 (0,300; 2,904)
Erkrankungen des	43 (10,2)	37 (8,9)	1,079 (0,693; 1,681)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 423**	**Sunitinib N = 416**	**HR[2] (95 %-KI)**
Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	15 (3,5)	2 (0,5)	7,238 (1,652; 31,713)
Kolitis	6 (1,4)	1 (0,2)	5,979 (0,718; 49,790)
Abdominalschmerz	5 (1,2)	4 (1,0)	1,160 (0,310; 4,336)
Pankreatitis	2 (0,5)	5 (1,2)	0,334 (0,063; 1,764)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	39 (9,2)	33 (7,9)	1,088 (0,681; 1,738)
Pneumonitis	12 (2,8)	1 (0,2)	12,665 (1,645; 97,473)
Dyspnoe	8 (1,9)	9 (2,2)	0,735 (0,280; 1,928)
Pleuraerguss	7 (1,7)	10 (2,4)	0,739 (0,281; 1,944)
Endokrine Erkrankungen	31 (7,3)	1 (0,2)	31,304 (4,269; > 99,999)
Hypophysitis	11 (2,6)	0	N.M.E.
Nebenniereninsuffizienz	7 (1,7)	0	N.M.E.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	34 (8,0)	40 (9,6)	0,677 (0,423; 1,085)
Progression eines malignen Neoplasmas	20 (4,7)	30 (7,2)	0,519 (0,290; 0,931)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (6,6)	18 (4,3)	1,413 (0,778; 2,568)
Dehydratation	6 (1,4)	7 (1,7)	0,742 (0,248; 2,227)
Hyponaträmie	6 (1,4)	4 (1,0)	1,519 (0,429; 5,385)
Hyperglykämie	6 (1,4)	1 (0,2)	4,761 (0,565; 40,120)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (5,7)	22 (5,3)	1,071 (0,599; 1,912)
Fieber	12 (2,8)	6 (1,4)	1,979 (0,742; 5,276)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (3,5)	22 (5,3)	0,666 (0,345; 1,286)
Akute Nierenschädigung	6 (1,4)	8 (1,9)	0,750 (0,260; 2,168)
Hämaturie	1 (0,2)	8 (1,9)	0,112 (0,014; 0,906)
Untersuchungen	15 (3,5)	10 (2,4)	1,470 (0,659; 3,277)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (1,4)	0	N.M.E.
Kreatinin im Blut erhöht	6 (1,4)	1 (0,2)	5,565 (0,668; 46,389)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (1,9)	2 (0,5)	3,622 (0,762; 17,231)
Verwirrtheitszustand	6 (1,4)	0	N.M.E.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (1,7)	9 (2,2)	0,682 (0,250; 1,861)

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 423	Sunitinib N = 416	HR[2] (95 %-KI)
Anämie	6 (1,4)	7 (1,7)	0,719 (0,237; 2,182)

(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS

Tabelle 11: ***Ergebnisse für häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) (Teilpopulation a) – RCT CA209-214***

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329	HR[2] (95 %-KI)
Patienten mit Ereignis	182 (54,7)	138 (41,9)	1,350 (1,082; 1,685)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (10,8)	17 (5,2)	2,052 (1,151; 3,661)
Pneumonie	10 (3,0)	3 (0,9)	3,272 (0,900; 11,902)
Harnwegsinfektion	5 (1,5)	0	N.M.E.
Sepsis	4 (1,2)	2 (0,6)	1,866 (0,340; 10,248)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (10,2)	25 (7,5)	1,299 (0,772; 2,184)
Diarrhoe	11 (3,3)	2 (0,6)	5,531 (1,225; 24,970)
Kolitis	6 (1,8)	1 (0,3)	5,979 (0,718; 49,790)
Abdominalschmerz	4 (1,2)	4 (1,2)	0,955 (0,238; 3,832)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (9,3)	16 (4,9)	1,959 (1,070; 3,587)
Pneumonitis	11 (3,3)	0	N.M.E.
Dyspnoe	7 (2,1)	5 (1,5)	1,294 (0,409; 4,100)
Pleuraerguss	7 (2,1)	4 (1,2)	1,841 (0,538; 6,295)
Endokrine Erkrankungen	28 (8,4)	1 (0,3)	29,492 (4,012; > 99,999)
Hypophysitis	11 (3,3)	0	N.M.E.
Nebenniereninsuffizienz	5 (1,5)	0	N.M.E.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (6,0)	14 (4,3)	1,363 (0,686; 2,708)
Hyponaträmie	6 (1,8)	4 (1,2)	1,519 (0,429; 5,385)
Hyperglykämie	5 (1,5)	1 (0,3)	3,850 (0,441; 33,619)
Dehydratation	3 (0,9)	6 (1,8)	0,449 (0,112; 1,806)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	19 (5,7)	26 (7,9)	0,662 (0,366; 1,201)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (3,0)	17 (5,2)	0,546 (0,249; 1,196)
Allgemeine Erkrankungen und	15 (4,5)	17 (5,2)	0,884 (0,441; 1,772)

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329	HR[2] (95 %-KI)
Beschwerden am Verabreichungsort			
Fieber	7 (2,1)	5 (1,5)	1,382 (0,438; 4,362)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (3,6)	17 (5,2)	0,697 (0,333; 1,462)
Akute Nierenschädigung	5 (1,5)	6 (1,8)	0,834 (0,253; 2,742)
Hämaturie	0	7 (2,1)	N.M.E.
Untersuchungen	10 (3,0)	9 (2,7)	1,084 (0,440; 2,671)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (1,5)	0	N.M.E.
Kreatinin im Blut erhöht	4 (1,2)	0	N.M.E.
Thrombozytenzahl vermindert	0	4 (1,2)	N.M.E.
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1,5)	1 (0,3)	5,355 (0,625; 45,862)
Verwirrtheitszustand	4 (1,2)	0	N.M.E.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,9)	8 (2,4)	0,376 (0,100; 1,417)
Anämie	2 (0,6)	6 (1,8)	0,326 (0,066; 1,613)

(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende
(2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS

Tabelle 12: ***Ergebnisse für häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) (Teilpopulation b) – RCT CA209-214***

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87	HR[2] (95 %-KI)
Patienten mit Ereignis	56 (62,2)	54 (62,1)	0,849 (0,581; 1,242)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	15 (16,7)	14 (16,1)	0,703 (0,325; 1,522)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (11,1)	13 (14,9)	0,488 (0,204; 1,167)
Metastasen im Zentralnervensystem	2 (2,2)	0	N.M.E.
Nierenzellkarzinom	1 (1,1)	0	N.M.E.
Adenokarzinom des Dünndarms	1 (1,1)	0	N.M.E.
Tumorschmerzen	1 (1,1)	0	N.M.E.
Krebsschmerzen	0	1 (1,1)	N.M.E.
Nierenzellkarzinom mit Metastasen	0	1 (1,1)	N.M.E.

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**	**Sunitinib N = 87**	**HR[2] (95 %-KI)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (11,1)	9 (10,3)	0,835 (0,334; 2,089)
Pneumonie	2 (2,2)	2 (2,3)	0,654 (0,091; 4,680)
Sepsis	2 (2,2)	4 (4,6)	0,469 (0,086; 2,567)
Bronchitis	1 (1,1)	0	N.M.E.
Zellulitis	1 (1,1)	0	N.M.E.
Divertikulitis	1 (1,1)	0	N.M.E.
Pulmonale Sepsis	1 (1,1)	0	N.M.E.
Septischer Schock	1 (1,1)	0	N.M.E.
Weichteilinfektion	1 (1,1)	0	N.M.E.
Harnwegsinfektion	1 (1,1)	0	N.M.E.
Urosepsis	1 (1,1)	0	N.M.E.
Virusinfektion	1 (1,1)	0	N.M.E.
Infektion der unteren Atemwege	0	1 (1,1)	N.M.E.
Lungeninfektion	0	1 (1,1)	N.M.E.
Peritonsillarabszess	0	1 (1,1)	N.M.E.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (10,0)	12 (13,8)	0,645 (0,270; 1,540)
Diarrhoe	4 (4,4)	0	N.M.E.
Erbrechen	3 (3,3)	2 (2,3)	1,408 (0,234; 8,461)
Übelkeit	2 (2,2)	1 (1,1)	1,709 (0,155; 18,882)
Abdominalschmerz	1 (1,1)	0	N.M.E.
Duodenalobstruktion	1 (1,1)	0	N.M.E.
Gastrointestinalblutung	1 (1,1)	1 (1,1)	0,619 (0,038; 10,177)
Schmerzen Oberbauch	0	1 (1,1)	N.M.E.
Divertikelperforation	0	1 (1,1)	N.M.E.
Magenblutung	0	1 (1,1)	N.M.E.
Gastritis	0	1 (1,1)	N.M.E.
Dickdarmperforation	0	1 (1,1)	N.M.E.
Pankreatitis	0	3 (3,4)	N.M.E.
Dünndarmobstruktion	0	1 (1,1)	N.M.E.
Stomatitis	0	2 (2,3)	N.M.E.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (10,0)	5 (5,7)	1,689 (0,563; 5,062)
Fieber	5 (5,6)	1 (1,1)	4,959 (0,579; 42,460)

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**	**Sunitinib N = 87**	**HR[2] (95 %-KI)**
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (2,2)	2 (2,3)	1,011 (0,142; 7,217)
Brustkorbschmerzen	1 (1,1)	0	N.M.E.
Ödem peripher	1 (1,1)	0	N.M.E.
Asthenie	0	1 (1,1)	N.M.E.
Schmerz	0	1 (1,1)	N.M.E.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (8,9)	4 (4,6)	1,580 (0,468; 5,336)
Dehydratation	3 (3,3)	1 (1,1)	2,428 (0,248; 23,718)
Hyperkalzämie	2 (2,2)	2 (2,3)	0,813 (0,112; 5,914)
Azidose	1 (1,1)	0	N.M.E.
Diabetische Ketoazidose	1 (1,1)	0	N.M.E.
Hyperglykämie	1 (1,1)	0	N.M.E.
Hypokaliämie	1 (1,1)	0	N.M.E.
Hypoglykämie	0	1 (1,1)	N.M.E.
Erkrankungen des Nervensystems	8 (8,9)	4 (4,6)	1,649 (0,484; 5,615)
Periphere motorische Neuropathie	2 (2,2)	0	N.M.E.
Aphasie	1 (1,1)	0	N.M.E.
Hirnödem	1 (1,1)	0	N.M.E.
Hirnblutung	1 (1,1)	0	N.M.E.
Hirninfarkt	1 (1,1)	0	N.M.E.
Enzephalopathie	1 (1,1)	0	N.M.E.
Kopfschmerz	1 (1,1)	1 (1,1)	1,155 (0,072; 18,594)
Paraesthesie	1 (1,1)	0	N.M.E.
Somnolenz	0	1 (1,1)	N.M.E.
Thekalsackkompression	0	1 (1,1)	N.M.E.
Gesichtsfelddefekt	0	1 (1,1)	N.M.E.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (8,9)	17 (19,5)	0,344 (0,145; 0,816)
Lungenembolie	2 (2,2)	0	N.M.E.
Lungenblutung	2 (2,2)	1 (1,1)	0,728 (0,059; 8,948)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (1,1)	0	N.M.E.
Bronchiale Obstruktion	1 (1,1)	0	N.M.E.
Husten	1 (1,1)	0	N.M.E.

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**	**Sunitinib N = 87**	**HR[2] (95 %-KI)**
Dyspnoe	1 (1,1)	4 (4,6)	0,153 (0,017; 1,403)
Pneumonitis	1 (1,1)	1 (1,1)	1,222 (0,076; 19,589)
Epistaxis	0	1 (1,1)	N.M.E.
Hydrothorax	0	1 (1,1)	N.M.E.
Kehlkopfödem	0	1 (1,1)	N.M.E.
Orthopnoe	0	1 (1,1)	N.M.E.
Pleuraerguss	0	6 (6,9)	N.M.E.
Refluxlaryngitis	0	1 (1,1)	N.M.E.
Herzerkrankungen	5 (5,6)	2 (2,3)	2,083 (0,396; 10,950)
Herzstillstand	2 (2,2)	0	N.M.E.
Herz- und Atemstillstand	1 (1,1)	0	N.M.E.
Kardiopulmonales Versagen	1 (1,1)	0	N.M.E.
Kardiovaskuläre Erkrankung	1 (1,1)	0	N.M.E.
Rechtsherzinsuffizienz	0	1 (1,1)	N.M.E.
Tachykardie	0	1 (1,1)	N.M.E.
Untersuchungen	5 (5,6)	1 (1,1)	5,002 (0,581; 43,085)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (2,2)	1 (1,1)	1,987 (0,179; 22,121)
Transaminasen erhöht	2 (2,2)	0	N.M.E.
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,1)	0	N.M.E.
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,1)	0	N.M.E.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (4,4)	1 (1,1)	2,832 (0,304; 26,360)
Anämie	4 (4,4)	1 (1,1)	2,832 (0,30; 26,360)
Endokrine Erkrankungen	3 (3,3)	0	N.M.E.
Nebenniereninsuffizienz	2 (2,2)	0	N.M.E.
Nebennierenrinden-insuffizienz akut	1 (1,1)	0	N.M.E.
Nebennierenrinden-insuffizienz sekundär	1 (1,1)	0	N.M.E.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (3,3)	3 (3,4)	0,734 (0,146; 3,686)
Arthralgie	1 (1,1)	0	N.M.E.
Fistel	1 (1,1)	0	N.M.E.
Pathologische Fraktur	1 (1,1)	0	N.M.E.

SOC (%) **PT (%)[1]**	**Nivolumab+Ipilimumab N = 90**	**Sunitinib N = 87**	**HR[2] (95 %-KI)**
Rückenschmerzen	0	1 (1,1)	N.M.E.
Nackenschmerzen	0	1 (1,1)	N.M.E.
Osteonekrose des Kiefers	0	1 (1,1)	N.M.E.
Psychiatrische Erkrankungen	3 (3,3)	1 (1,1)	2,015 (0,205; 19,845)
Verwirrtheitszustand	2 (2,2)	0	N.M.E.
Delirium	1 (1,1)	0	N.M.E.
Depression	0	1 (1,1)	N.M.E.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (3,3)	5 (5,7)	0,561 (0,132; 2,373)
Akute Nierenschädigung	1 (1,1)	2 (2,3)	0,500 (0,045; 5,527)
Hämaturie	1 (1,1)	1 (1,1)	0,679 (0,041; 11,348)
Nephritis	1 (1,1)	0	N.M.E.
Harnretention	1 (1,1)	0	N.M.E.
Nierenversagen	0	1 (1,1)	N.M.E.
Nierenfunktions-beeinträchtigung	0	1 (1,1)	N.M.E.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (2,2)	0	N.M.E.
Vertigo	2 (2,2)	0	N.M.E.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,1)	3 (3,4)	0,277 (0,028; 2,689)
Wunde	1 (1,1)	0	N.M.E.
Oberschenkelfraktur	0	1 (1,1)	N.M.E.
Fraktur der Hüfte	0	1 (1,1)	N.M.E.
Humerusfraktur	0	1 (1,1)	N.M.E.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,1)	0	N.M.E.
Blutung subkutan	1 (1,1)	0	N.M.E.
Soziale Umstände	1 (1,1)	0	N.M.E.
Immobil	1 (1,1)	0	N.M.E.
Gefäßerkrankungen	1 (1,1)	3 (3,4)	0,281 (0,029; 2,710)
Hypotonie	1 (1,1)	1 (1,1)	0,938 (0,059; 14,991)
Tiefe Beinvenenthrombose	0	2 (2,3)	N.M.E.
Leber- und Gallenerkrankungen	0	2 (2,3)	N.M.E.
Gallenkolik	0	1 (1,1)	N.M.E.
Gallenblasenobstruktion	0	1 (1,1)	N.M.E.

SOC (%) PT (%)[1]	Nivolumab+Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87	HR[2] (95 %-KI)
(1) UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (2) Cox-Modell stratifiziert nach IMDC-Score (1-2; 3-6) zu Studienbeginn (nur bei Auswertung der Gesamtpopulation) und Region (USA; Kanada/Westeuropa /Nordeuropa; Rest) gemäß IVRS			

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 766; Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 15.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2938/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-439.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte –Nr. 767, Ipilimumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 15.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2932/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ipilimumab_nAWG_D-440.pdf.