



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

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Nivolumab

Vom 20. Oktober 2016

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	1
1.	Rechtsgrundlage.....	1
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	1
3.	Bürokratiekosten.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss.....	1
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	1
B.	Bewertungsverfahren	5
1.	Bewertungsgrundlagen.....	5
2.	Bewertungsentscheidung.....	5
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	5
2.2	Nutzenbewertung.....	5
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	5
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	5
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	5
2.2.4	Therapiekosten.....	5
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	6
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	11

3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	13
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	13
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	15
5.1	Stellungnahme von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KG aA.....	15
5.1.1	Nachgereichte Unterlagen von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA	42
5.2	Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)	99
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU).....	112
5.4	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	137
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	160
5.6	Stellungnahme der Eisai GmbH	186
5.7	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH	195
5.8	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	203
5.9	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	214
5.10	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	228
5.11	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	235
D.	Anlagen.....	247
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	247
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	267

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 folgende Angaben enthalten müssen:

zugelassene Anwendungsgebiete,

medizinischer Nutzen,

medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,

Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,

Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,

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

Am 04. April 2016 hat Nivolumab (OPDIVO®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. April 2016, d.h. 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 Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das

schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) gemäß Fachinformation

Nierenzellkarzinom (RCC)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist, in Abhängigkeit von der Vortherapie:

- Everolimus
- Nach Vortherapie mit Temsirolimus: Sunitinib

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 dagegen sprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen):
 - Everolimus
 - Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib
 - Interferon alpha-2a, Aldesleukin
- 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. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
 - Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Für diese Therapiesituation wird daher keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.

Axitinib (Inlyta[®]) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

(Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.

Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Mit Cabozantinib (Cabometyx®) und Lenvatinib (Kisplyx®) sind vor kurzem neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientengruppe laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in entsprechende Patientengruppen zu unterteilen.

Bei mit Temsirolimus vorbehandelten Patienten wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3 , zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie) handelt. Für diese Patienten liegen Leitlinienempfehlungen für Sunitinib vor. Weitere Wirkstoffe sind für diese Therapiesituation in Deutschland nicht zugelassen.

In den Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren wird zum Ausdruck gebracht, dass Temsirolimus in der klinischen Praxis wenig eingesetzt wird und heutzutage einen nur noch geringen Stellenwert habe, weshalb es sich um eine sehr kleine Subgruppe mit mutmaßlich geringer Relevanz in der Versorgungsrealität handeln könnte. Jedoch wird Temsirolimus in den Leitlinien nach wie vor als Therapieoption für die Erstlinientherapie von Patienten mit einer ungünstigen Prognose einhellig empfohlen. Zudem wurde das Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht auf Patienten nur mit einer antiangiogenetischen Vortherapie eingeschränkt, was die EMA (*European Medicines Agency*) im EPAR (*European Public Assessment Report*) auch konkret adressiert und dabei weitere Vortherapien, neben der antiangiogenetischen Vortherapie, in die Zulassung von Nivolumab explizit einschließt.² Hinsichtlich der Anzahl der mit Temsirolimus vortherapierten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Dossier eine Patientenzahl ermittelt, die bei ca. 8 % der Gesamtpopulation liegt.

Zusammengenommen wird daher bei den Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus von einer Subgruppe mit Versorgungsrelevanz ausgegangen, wenngleich der Stellenwert von Temsirolimus in den zurückliegenden Jahren abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, die Verwendung von Temsirolimus wahrscheinlich tendenziell rückläufig sein wird.

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

² European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo. 25. Januar 2016

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach antiangiogenetischer Vortherapie liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-025 heran, bei der es sich auch um die pivotale Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Nivolumab handelt.

Die Studie CA209-025 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Nivolumab gegenüber Everolimus in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem Progress der Erkrankung während oder innerhalb der letzten 6 Monate nach der letzten Behandlung. In der Vortherapie hatten die Patienten bereits mindestens eine aber nicht mehr als 2 antiangiogenetische Vortherapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten, u.a. wurden in der Vortherapie eingesetzt Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab. Darüber hinaus durften die Patienten mit insgesamt nicht mehr als 3 systemischen Therapien vorbehandelt gewesen sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Patienten in Studie CA209-025 befanden sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %. Die Studienteilnehmer waren mit 61 bzw. 62 Jahren jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen)³; ca. 9 % der Studienteilnehmer waren älter als 75 Jahre.

Insgesamt wurden 821 Patienten stratifiziert nach Region, MSKCC-Prognosescore und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppe mit Nivolumab (410 Patienten) oder Everolimus (411 Patienten) randomisiert.

Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis Juni 2015 (finaler Datenschnitt) an 146 Zentren in Ländern in Nord- und Südamerika, Australien, Europa und Asien durchgeführt. Die Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee (Datenschnitt 18.06.2015) einen statistisch signifikanten Vorteil (gemäß einem a priori definierten Niveau von $p < 0,0148$) von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte. Für Patienten aus dem Everolimus-Arm bestand anschließend die Möglichkeit, an einer optionalen Extensionsphase mit Nivolumab teilzunehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.06.2015. Diese Daten sind nicht von einem Behandlungswechsel betroffen.

³ S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0; September 2015

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio: 0,73 [0,60; 0,89], $p = 0,002$). Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,0 Monate gegenüber 19,6 Monaten in der Everolimus-Gruppe, womit unter Nivolumab eine Verlängerung der Überlebenszeit von 5,4 Monaten im Median erzielt worden ist.

In der Subgruppenanalyse zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Score) vor. Mit diesem Score (Synonym: Motzer-Score) wird anhand von definierten Risikofaktoren die Prognose der Patienten eingestuft: günstig vs. intermediär vs. ungünstig. In der Studie wurde die überarbeitete, auf drei Prognosefaktoren gekürzte Version des Motzer-Scores herangezogen, die anhand von Patienten unter Zweitlinientherapie validiert wurde.^{4,5}

In der Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score liegt eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit für die Behandlung mit Nivolumab von 7,5 Monaten im Median vor (15,34 versus 7,85 Monate im Median, Hazard Ratio: 0,48 [0,32; 0,70], p -Wert $< 0,001$). Dagegen zeigt sich in den Subgruppen der Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score als auch in der metaanalytisch zusammengefassten Subgruppe günstiger / intermediärer MSKCC-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wenngleich hieraus ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte von Nivolumab auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score abgeleitet werden kann, wird in der vorliegenden Bewertung von einer entsprechend getrennten Aussage zum Zusatznutzen abgesehen. Diese Bewertungsentscheidung basiert auf den folgend dargelegten Erwägungen:

1. In der Studie CA209-025 wurden neben dem MSKCC-Score auch die Heng-Kriterien als weiterer Prognosescore herangezogen. Bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren wird den Heng-Kriterien eine stärkere Aussagekraft gegenüber dem MSKCC-Score beigemessen und die Heng-Kriterien werden auch bevorzugt für Einstufung der Prognose der Patienten verwendet. In der Subgruppenanalyse auf Basis der Heng-Kriterien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zeigt sich, im Gegensatz zum MSKCC-Score, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation.
2. Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich keine entsprechende Effektmodifikation in Abhängigkeit vom MSKCC-Score, insbesondere auch nicht bei den weiteren Endpunkten mit statistisch signifikanten positiven Effekten von Nivolumab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; in der Nivolumab-Gruppe lag das PFS im Median bei 4,60

⁴ Motzer RJ. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.

⁵ Motzer RJ et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:454-63.

Monaten gegenüber 4,44 Monaten in der Everolimus-Gruppe (Hazard Ratio: 0,88 [0,75; 1,03], p-Wert = 0,114).

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 Studie CA209-025 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. 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

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS erhoben, der aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom besteht.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird als Auswertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen, welche auch die primäre Analyse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers darstellt. Hierbei wird als Responsekriterium eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn verwendet.

Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Nivolumab-Gruppe.

In Modul 4 des Dossiers lagen im Vergleich zum Studienbericht diskrepante Angaben zur Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vor, was in der Dossierbewertung des IQWiG als Kritikpunkt adressiert worden war. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen vorgelegt, mit denen sich diese Diskrepanz aufgeklärt hat.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (*Minimal important Difference*) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse mit dem oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.

Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.

Lebensqualität

Es liegen keine geeigneten Endpunkte für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daher können keine Aussagen zum Nutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen werden.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses herangezogen.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat, sowohl unter der Behandlung mit Nivolumab als auch unter der Behandlung mit Everolimus. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 48,5 % und in der Everolimus-Gruppe bei 47,4 % der Patienten auf. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3-4), war in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen, jedoch weniger Patienten in der Nivolumab-Gruppe als in der Everolimus-Gruppe (60,6 versus 67,0 %). Zudem zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab und somit eine Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen versus Everolimus.

In der Nivolumab-Gruppe haben zudem statistisch signifikant weniger Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Als „spezifische unerwünschte Ereignisse“ wurden die Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen betrachtet, die zum einen für die eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind; in diesem Fall Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis, und zum anderen in der Studie häufig auftraten mit einem bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. In einer rein qualitativen Betrachtung auf Basis von Gesamtraten zeigen sich Vorteile für Nivolumab bei Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis. Hinsichtlich der Gesamtraten zu Arthralgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgien kann ein Nachteil für Nivolumab nicht ausgeschlossen werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der längeren Beobachtungszeit in der Nivolumab-Gruppe von einer Verzerrung zuungunsten von Nivolumab ausgegangen werden kann.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nivolumab.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie liegen aus der Studie CA209-025 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass mit der Behandlung mit Nivolumab gegenüber Everolimus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine deutliche Verbesserung mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird. Zudem zeigen die Ergebnisse zur Morbidität einen positiven Effekt von Nivolumab auf die in der Studie erhobene krankheitsbedingte Symptomatik sowie auf den Gesundheitszustand. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen geeignete Daten. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf, insbesondere eine Verringerung bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung wird aufgrund des Ausmaßes der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens und in Anbetracht weiterer positiver Effekte auf die Morbidität und bei den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, offenen Vergleich direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität ist insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Zudem wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse aufgrund potenziell informativer Zensurierung als hoch eingeschätzt.

Unter Berücksichtigung, dass insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird und eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wird das hohe Verzerrungspotenzial bei den oben genannten Endpunkten in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie mit Temezirolimus ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sunitinib) liegen keine Daten vor.

Der aus den Stellungnahmen hervorgehende Einwand, dass die Ergebnisse zu Nivolumab im direkten Vergleich zu Everolimus auf die Therapiesituation nach Vortherapie mit Temezirolimus übertragbar seien, ist insofern für die Bewertung nicht maßgeblich, da diese Ergebnisse keine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ermöglichen.

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 berechnete Untergrenze der Patientenzahl ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund einiger Unklarheiten insbesondere bei der Bestimmung der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Unsicherheit versehen. Hinsichtlich der Obergrenze bestehen Unsicherheiten in der Vorgehensweise bei der Herleitung und es wird eine Überschätzung der Patientenzahl der Obergrenze angenommen.

Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus:

Nach den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen von der medizinischen Experten im vorliegenden Verfahren ist davon auszugehen, dass die Verwendung von Temezirolimus in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, tendenziell auch weiterhin abnehmen wird.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogenen Quellen zur Ermittlung einer oberen und unteren Grenze der Anzahl der Patienten, die eine Vortherapie mit Temezirolimus erhalten haben, werden nicht als derart aussagekräftig eingeschätzt, auch angesichts des zuvor erwähnten Sachverhalts, um die Patientenzahl mit hinreichender Sicherheit bestimmen zu können. Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Basiswert von 8,3 % der Gesamtpopulation als ein möglicher maximaler Wert herangezogen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. September 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

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

Patienten, die mit Opdivo® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszu-händigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit Opdivo® informiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2016).

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.

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 ⁶	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Everolimus	1. 1x täglich, kontinuierlich	2. kontinuierlich ⁶	3. 365	4. 365

⁶ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 ⁶	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Sunitinib	Tag 1 bis 28 pro 42-Tage-Zyklus	8	28	224

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	3 mg/kg	228,9 mg ⁷	5. 1 x 40 mg 6. 2 x 100 mg	7. 2 6	8. 26 Durchstechflaschen mit 40 mg 9. 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg

⁷ Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	3 mg/kg	228,9 mg ⁷	10. 1 x 40 mg 11. 2 x 100 mg	12. 2 6	13. 26 Durchstechflaschen mit 40 mg 14. 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
15. Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Sunitinib	50 mg	50 mg	16. 1 x 50 mg	17. 2 24	18. 224 Hartkapseln mit 50 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 € ⁸ ; 799,22 € ⁹]
Nivolumab	678,36 € 40 mg, 1 Durchstechflasche 1 674,78 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	639,64 € [1,77 € ⁸ ; 36,95 € ⁹] 1 580,64 € [1,77 € ⁸ ; 92,37 € ⁹]
Sunitinib	7 214,01 € 50 mg, 30 Hartkapseln	6 645,36 € [1,77 € ⁸ ; 566,88 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwen-

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V

digen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) 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 Beträge können in Verträgen unterschritten werden. 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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 6. Oktober 2015, eingegangen am 8. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Dezember 2015 statt.

Am 30. April 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juli 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2016 statt.

Mit Schreiben vom 5. September 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. September 2016 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 11. Oktober 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. September 2016 27. September 2016 4. Oktober 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 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 8. November 2016 (BAnz AT 30.11.2016 B1), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Oktober 2016 zu dem Anwendungsgebiet „Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Beschluss vom: 20. Oktober 2016

In Kraft getreten am: 20. Oktober 2016

BAnz AT 12.12.2016 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 04. April 2016):

Nierenzellkarzinom (RCC)

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

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sunitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sunitinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Studie CA209-025: Nivolumab vs. Everolimus

Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	410	25,00 [21,75; n. e.] 183 (44,6)	411	19,55 [17,64; 23,06] 215 (52,3)	HR: 0,73 [0,60; 0,89] p = 0,002 + 5,45 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b					
	410	4,60 [3,71; 5,39] 318 (77,6)	411	4,44 [3,71; 5,52] 322 (78,3)	HR: 0,88 [0,75; 1,03] p = 0,114
Symptomatik (FKSI-DRS) – Zeit bis zur Verschlechterung					
	406 ^c	4,4 [3,2; 5,3] 254 (62,6)	397 ^c	1,9 [1,9; 2,5] 271 (68,3)	HR: 0,64 [0,54; 0,76] p < 0,001 + 2,5 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung ^d					
MID 7 mm	406 ^e	6,8 [4,9; 11,3] 226 (55,7)	397 ^e	3,8 [2,8; 4,7] 237 (59,7)	HR: 0,68 [0,57; 0,82] p < 0,001 + 3,0 Monate
MID 10 mm	406 ^e	12,4 [7,0; 16,8] 205 (50,5)	397 ^e	4,6 [3,7; 6,3] 222 (55,9)	HR: 0,65 [0,54; 0,79] p < 0,001 + 7,8 Monate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten					

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A16-24), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse gesamt ^{f,g}					
	406	0,39 [0,26; 0,49] 398 (98,0)	397	0,26 [0,23; 0,33] 385 (97,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ^g					
	406	13,44 [10,09; 17,25] 197 (48,5)	397	12,98 [10,28; 14,82] 188 (47,4)	HR: 0,91 [0,74; 1,12]; p = 0,383
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) ^{g,h}					
	406	6,93 [6,14; 8,97] 246 (60,6)	397	3,68 [2,79; 4,57] 266 (67,0)	HR: 0,64 [0,53; 0,76]; p < 0,001 + 3,25 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ⁱ					
	406	n. e. [26,74; n. e.] 55 (13,5)	397	n. e. [24,61; n. e.] 76 (19,1)	HR: 0,51 [0,36; 0,74]; p < 0,001 n.b.
Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^l					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		406	183 (45,1)	397	198 (49,9)
Pneumonitis		406	24 (5,9)	397	61 (15,4)
Häufige UE mit potenziell bedeutsamem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ^j					
Schleimhautentzündungen		406	19 (4,7)	397	87 (21,9)
Stomatitis		406	25 (6,2)	397	126 (31,7)
Arthralgie		406	85 (20,9)	397	59 (14,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems		406	42 (10,3)	397	23 (5,8)
Myalgie		406	39 (9,6)	397	16 (4,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems (schwere UE CTCAE Grad 3–4)		406	26 (6,4)	397	61 (15,4)

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^b Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Prüfarzt-bestätigtes progressions-freies Überleben (PFS))
- ^c Zu Studienbeginn waren 361 (88,0 %) bzw. 343 (83,5 %) Patienten aus dem Nivolumab- bzw. Everolimus-Arm auswertbar; Patienten mit fehlenden Daten zu Studienbeginn wurden als „zensiert“ eingeschlossen.
- ^d Daten aus dem Addendum des IQWiG (A16-56) zur Nutzenbewertung.
- ^e Zu Studienbeginn waren 361 (88,0 %) bzw. 344 (83,7 %) Patienten aus dem Nivolumab- bzw. Everolimus-Arm auswertbar; Patienten mit fehlenden Daten wurden als „zensiert“ eingeschlossen.
- ^f nur ergänzende Darstellung, da auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.
- ^g 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- ^h Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten, wurden in dieser Analyse berücksichtigt, wenn zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vorlag.
- ⁱ 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- ^j 100 Tage Nachbeobachtung

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSIDRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LS-MD = Least Square-Mittelwertdifferenz; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MID = Minimal important Difference; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

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

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

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

ca. 1 200 bis 3 300 Patienten

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

maximal 8 % der Gesamtpopulation

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. September 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

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

Patienten, die mit Opdivo® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhandigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit Opdivo® informiert werden.

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	98 823,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Everolimus	53 738,75 €

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	98 823,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sunitinib	49 618,69 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 12. Dezember 2016
BAnz AT 12.12.2016 B2

Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 20. Oktober 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 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 8. November 2016 (BAnz AT 30.11.2016 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Oktober 2016 zu dem Anwendungsgebiet „Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

„Nivolumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2016):

Nierenzellkarzinom (RCC)

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sunitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sunitinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A16-24), sofern nicht anders indiziert.



1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Studie CA209-025: Nivolumab vs. Everolimus

Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	410	25,00 [21,75; n. e.] 183 (44,6)	411	19,55 [17,64; 23,06] 215 (52,3)	HR: 0,73 [0,60; 0,89] p = 0,002 + 5,45 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	410	4,60 [3,71; 5,39] 318 (77,6)	411	4,44 [3,71; 5,52] 322 (78,3)	HR: 0,88 [0,75; 1,03] p = 0,114
Symptomatik (FKSI-DRS) – Zeit bis zur Verschlechterung					
	406 ^c	4,4 [3,2; 5,3] 254 (62,6)	397 ^c	1,9 [1,9; 2,5] 271 (68,3)	HR: 0,64 [0,54; 0,76] p < 0,001 + 2,5 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung^d					
MID 7 mm	406 ^e	6,8 [4,9; 11,3] 226 (55,7)	397 ^e	3,8 [2,8; 4,7] 237 (59,7)	HR: 0,68 [0,57; 0,82] p < 0,001 + 3,0 Monate
MID 10 mm	406 ^e	12,4 [7,0; 16,8] 205 (50,5)	397 ^e	4,6 [3,7; 6,3] 222 (55,9)	HR: 0,65 [0,54; 0,79] p < 0,001 + 7,8 Monate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse gesamt^{f,g}					
	406	0,39 [0,26; 0,49] 398 (98,0)	397	0,26 [0,23; 0,33] 385 (97,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^g					
	406	13,44 [10,09; 17,25] 197 (48,5)	397	12,98 [10,28; 14,82] 188 (47,4)	HR: 0,91 [0,74; 1,12]; p = 0,383
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 – 4)^{g,h}					
	406	6,93 [6,14; 8,97] 246 (60,6)	397	3,68 [2,79; 4,57] 266 (67,0)	HR: 0,64 [0,53; 0,76]; p < 0,001 + 3,25 Monate



Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ⁱ					
	406	n. e. [26,74; n. e.] 55 (13,5)	397	n. e. [24,61; n. e.] 76 (19,1)	HR: 0,51 [0,36; 0,74]; p < 0,001 n. b.

Endpunkt	Nivolumab		Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^j				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
	406	183 (45,1)	397	198 (49,9)
Pneumonitis				
	406	24 (5,9)	397	61 (15,4)
Häufige UE mit potenziell bedeutsamem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ^l				
Schleimhautentzündungen				
	406	19 (4,7)	397	87 (21,9)
Stomatitis				
	406	25 (6,2)	397	126 (31,7)
Arthralgie				
	406	85 (20,9)	397	59 (14,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems				
	406	42 (10,3)	397	23 (5,8)
Myalgie				
	406	39 (9,6)	397	16 (4,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE CTCAE Grad 3 – 4)				
	406	26 (6,4)	397	61 (15,4)

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Prüfarzt-bestätigtes progressionsfreies Überleben [PFS]).

c Zu Studienbeginn waren 361 (88,0 %) bzw. 343 (83,5 %) Patienten aus dem Nivolumab- bzw. Everolimus-Arm auswertbar; Patienten mit fehlenden Daten zu Studienbeginn wurden als „zensiert“ eingeschlossen.

d Daten aus dem Addendum des IQWiG (A16-56) zur Nutzenbewertung.

e Zu Studienbeginn waren 361 (88,0 %) bzw. 344 (83,7 %) Patienten aus dem Nivolumab- bzw. Everolimus-Arm auswertbar; Patienten mit fehlenden Daten wurden als „zensiert“ eingeschlossen.

f Nur ergänzende Darstellung, da auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

g 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

h Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten, wurden in dieser Analyse berücksichtigt, wenn zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vorlag.

i 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

j 100 Tage Nachbeobachtung.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSII-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LS-MD = Least Square-Mittelwertdifferenz; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MID = Minimal important Difference; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2) Patienten nach Vortherapie mit Temeolimus

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

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

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

ca. 1 200 bis 3 300 Patienten

2) Patienten nach Vortherapie mit Temeolimus

maximal 8 % der Gesamtpopulation



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. September 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

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

Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	98 823,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Everolimus	53 738,75 €

2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	98 823,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sunitinib	49 618,69 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. April 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das Addendum des IQWiG wurde am 20. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (ggf.: 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 Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom) - Gemeinsamer Bundesausschuss

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nivolumab \(Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-230)

- [Modul 1 \(163.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1441/2016-04-29_Modul1_Nivolumab.pdf)
- [Modul 2 \(390.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1442/2016-04-29_Modul2_Nivolumab.pdf)

- ♦ [Modul 3 \(1.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1443/2016-04-29_Modul3D_Nivolumab.pdf)
- ♦ [Modul 4 \(2.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1444/2016-04-29_Modul4D_Nivolumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1.5 MB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1446/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Info-zVT.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo®)

Nierenzellkarzinom (RCC)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist, in Abhängigkeit von der Vortherapie:

- ♦ Everolimus
- ♦ Nach Vortherapie mit Temsirolimus: Sunitinib

Stand der Information: Dezember 2015

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2016 veröffentlicht:

- ♦ [Nutzenbewertung IQWiG \(735.2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- ♦ Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2016
- ♦ Mündliche Anhörung: 05.09.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2016 per [E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Ärztgesellschaften 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 **22.08.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Nivolumab%20-%202016-05-01-D-230>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2016-05-01-D-230*). 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 05.09.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto: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 Oktober 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- ◆ **Verfahren vom 15.07.2015 (Verfahren abgeschlossen)**
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/>)
- ◆ **Verfahren vom 15.08.2015 (Verfahren abgeschlossen)**
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/>)
- ◆ **Verfahren vom 01.05.2016 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)**
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/>)
- ◆ **Verfahren vom 15.06.2016 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)**
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.09.2016 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom)**

Stand: 29.08.2016

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KG aA	22.08.2016
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), AIO und AUO	22.08.2016
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	22.08.2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.08.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.08.2016
Eisai GmbH	18.08.2016
Ipsen Pharma GmbH	18.08.2016
Roche Pharma AG	19.08.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	19.08.2016
Novartis Pharma GmbH	22.08.2016
Pfizer Pharma GmbH	22.08.2016

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-Meyers Squibb GmbH & Co KG aA						
Dr. Katrin Kupas	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Kirsten H. Herrmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Patricia Beckers	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Dr. Michael May	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)						
Prof. Dr. Kurt Miller	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Dr. Manfred Johannsen	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Dr. Jürgen Spehn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Sebastian Fettscher	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Prof. Dr. Michael Staehler	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Eisai GmbH						
Hilmar Mehlig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daniela Stern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Dr. Florian Bleibler	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Dr. Hartmut Buhck	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Philipp Nehls	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Dr. Gernot Guderian	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janina Barth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Dr. Anke Strunz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sarah Schmitter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KG aA

Datum	22.08.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p>Im IQWiG-Bericht Nr. 415 wird Nivolumab (Opdivo®) im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie“ auf der Basis des von der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) vorgelegten Nutzendossiers bewertet. Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper aus der Klasse der Checkpoint-Inhibitoren und repräsentiert einen neuen Wirkmechanismus bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.</p> <p>Im eingereichten Dossier werden aktuelle Ergebnisse aus der pivotalen Studie CA209-025 (RCT, Phase 3) dargestellt.</p> <p>B-MS nimmt die Dossierbewertung des IQWiG positiv zur Kenntnis, in der die überzeugenden Daten von Nivolumab zur Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber Everolimus gewürdigt werden und ein beträchtlicher bzw. erheblicher Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme unterstreicht B-MS die erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus. Es liegen konsistente Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in allen vier Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit vor, anhand derer ein erheblicher medizinischer Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte. B-MS wird zu folgenden Aspekten Stellung nehmen:</p> <p>Zur Fragestellung der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezolimus (D2) wird anhand der Aspekte Therapieal-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gorithmus und Wirkmechanismus dargelegt, warum B-MS bei dieser Patientengruppe von einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab ausgeht.</p> <p>Bezüglich der Analyse des Gesamtüberlebens wird der Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) -Score als möglicher Effektmodifikator diskutiert. Aus B-MS Sicht sind keine Subgruppierungen erforderlich. In der Gesamtschau verschiedener Subgruppenanalysen für Prognosefaktoren zeigt Nivolumab einen Vorteil im Gesamtüberleben unabhängig vom Risikoprofil. Hinzu kommt, dass es in den weiteren Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit keine Effektmodifikationen durch dieses Subgruppenmerkmal gibt. Daher kommt B-MS, abweichend von der Sicht des IQWiG, zum Schluss, dass für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vorliegt.</p> <p>In Bezug auf die Endpunkte in der Morbidität stellt B-MS dar, dass die Anzahl auswertbarer Fragebögen in den Tabellen zu den Rücklaufquoten des Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS)-Fragebogens und der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) Visuellen Analogskala (VAS) im Dossier korrekt sind. Die vom IQWiG genannten Diskrepanzen werden im Detail erklärt. Damit wird die vollständige Bewertbarkeit der Analysen des FKSI-DRS und des EQ-5D gezeigt. Aus Sicht von B-MS kann somit jeweils von einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Endpunkte ausgegangen werden.</p> <p>Zusätzlich zu den im Dossier dargestellten Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung für den EQ-5D VAS mit einer Minimal Important Difference (MID) von 7 mm schlägt das IQWiG eine Analyse mit einer MID von 10 mm als Sensitivitätsanalyse vor. Diese wird von B-MS zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse untermauern den im Dossier dargestellten Vorteil von Nivolumab</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusätzlich. Insbesondere kann damit die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung für den EQ-5D VAS herangezogen werden. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Aus Sicht von B-MS wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Dossier dargestellt, wie anhand der Diskussion in der wissenschaftlichen Literatur erläutert wird. Demnach stellt der EQ-5D ein akzeptiertes Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.</p> <p>Zur Berechnung der Zielpopulation wurden ausschließlich Zahlen verwendet, für die im Dossier auch Quellen angegeben wurden. Es wird kurz erläutert, wo die Angaben für den Anteil der progredierenden Patienten zu finden sind. Die Größe der Zielpopulation wurde im Rahmen der verfügbaren Daten und der damit einhergehenden Unsicherheiten sorgfältig abgeschätzt und deren Herleitung ausführlich beschrieben und mit Quellen belegt.</p> <p>B-MS legt mit dieser Stellungnahme weitere Erläuterungen und Analysen vor, die das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens im Dossier bestätigen und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens stärken. Aufgrund der konsistenten, sehr guten Ergebnisse über alle vier Endpunktkategorien hinweg wird in der Gesamtschau ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen bei Patienten mit antiangiogenetischer Vortherapie abgeleitet. Für die sehr kleine Gruppe der Patienten mit Temezolimus in der Vortherapie wird von einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgegangen.</p> <p>In der Indikation Nierenzellkarzinom ist Nivolumab die erste Therapie mit einer immunonkologischen Substanz. Dieser Ansatz gilt als besonders vielversprechend für die Behandlung von immunogenen Tumoren wie dem Nierenzellkarzinom. Nivolumab gehört zur Klasse der Checkpoint-Inhibitoren und erweitert damit das Spektrum der Möglichkeiten im Rahmen der Sequenztherapie. Von der European Association of Urology (EAU) hat Nivolumab bereits</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine Empfehlung mit dem höchsten Grad (A) erhalten für Patienten, die nach einer oder zwei Linien mit einer gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichteten Therapie progredieren. Grundlage hierfür war ein Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber Everolimus.	

(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 <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Z. 26 - 30	<p>In seiner Nutzenbewertung schreibt das IQWiG zur Fragestellung der Temsirolimus-vorbehandelten Patienten (D2): „Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ (IQWiG 2016)</p> <p>Position von B-MS:</p> <p>Die Aufteilung der Fragestellung der Nutzenbewertung in „vorbehandelte Patienten“ (Population D1) und „Temsirolimus-vorbehandelte Patienten“ (Population D2) basiert auf dem Therapiealgorithmus für Patienten in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Dieser sieht vor, dass Patienten mit Everolimus (ein mTOR-Inhibitor) behandelt werden, deren Erstlinientherapie ein antiangiogenetischer Wirkstoff war, und Patienten mit Sunitinib (einem antiangiogenetischen Wirkstoff) behandelt werden sollten, deren Erstlinientherapie Temsirolimus (ein weiterer mTOR-Inhibitor) war. Dies gilt immer dann, wenn sie für diese Therapieoptionen grundsätzlich in Frage kommen. Für die Population D2 liegen keine Daten vor, somit bewertete das IQWiG nicht, inwieweit Temsirolimus-vorbehandelte Patienten von Nivolumab profitierten. Aus Sicht von B-MS kann für diese Patientengruppe von einem Anhaltspunkt für</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab ausgegangen werden, wie im Modul 4D dargestellt wurde. Im Folgenden werden weitere Details zu den zugrundeliegenden Aspekten des Therapiealgorithmus und des Wirkmechanismus diskutiert.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nivolumab wurden hauptsächlich Daten aus der pivotalen Phase-III-Studie CheckMate CA209-025 herangezogen. Den Vorgaben der Leitlinien entsprechend wurde die tatsächlich durchgeführte Erstlinientherapie als Grundlage für den Einschluss von Patienten in der Studie herangezogen. Die Vergleichssubstanz in der Studie CheckMate CA209-025 war Everolimus, was einem weltweit üblichen Standard für Patienten mit einem antiangiogenetischen Wirkstoff in der Erstlinie entspricht. Patienten mit Temsirolimus in der Erstlinie konnten nicht eingeschlossen werden, da diese für die Vergleichstherapie nicht geeignet waren und es ethisch nicht vertretbar wäre, diese mit Everolimus zu behandeln, falls sie in der Randomisierung dem Vergleichsarm zugeteilt worden wären. Laut Leitlinien-Empfehlung und Zulassung ist eine Therapiefolge von Everolimus auf eine mTOR-Inhibitor-Vortherapie nicht vorgesehen (Leitlinienprogramm Onkologie 2015; Novartis Pharma 2015).</p> <p>Die EMA kommt in ihrem Bewertungsbericht zum Schluss, dass Nivolumab nach jeder Vortherapie zugelassen wird. In der pivotalen Studie waren Patienten mit antiangiogenetischer Vortherapie eingeschlossen (EMA 2016). Aufgrund der bestehenden Datenlage kommt die EMA zu dem Schluss, dass die Wirkung von Nivolumab nicht abhängig ist von der Vor-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>therapie, da der Wirkmechanismus sich von den bestehenden Therapien unterscheidet.</p> <p>Es liegen Daten für nur wenige Patienten (9) ohne vorherige antiangiogenetische Therapie vor. Aus Sicht der EMA erscheint die Wirksamkeit von Nivolumab bei beiden Gruppen ähnlich. Sowohl antiangiogenetische Wirkstoffe als auch mTOR-Inhibitoren haben einen anderen Wirkmechanismus als Nivolumab, was die Rationale für die Extrapolation der Wirksamkeit liefert (EMA 2016).</p> <p>Eine nähere Betrachtung der Wirkmechanismen der verschiedenen Wirkstoffe verdeutlicht die Sonderstellung von Nivolumab als Checkpoint-Inhibitor im Gegensatz zu den beiden anderen Substanzklassen. Sowohl antiangiogenetische Wirkstoffe als auch mTOR-Inhibitoren setzen an der Angiogenese an, d. h. an der Neubildung von Gefäßen, die beim Nierenzellkarzinom verstärkt ist. Beide Wirkstoffklassen blockieren Signalwege des Tumors, welche ihm ermöglichen zu wachsen und mit Nährstoffen versorgt zu werden (siehe Abbildung 1).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

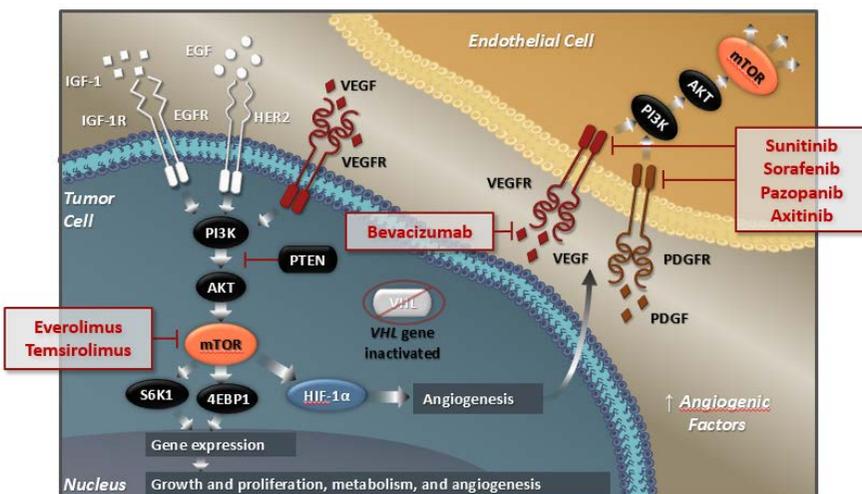


Abbildung 1: Übersicht zu den Wirkmechanismen, adaptiert nach Oudard und Elaidi 2012

Der Wirkmechanismus von Nivolumab hingegen führt zu einer Aktivierung von Abwehrzellen (T-Zellen) gegen den Tumor. Sogenannte Immun-Checkpoints werden durch Tumorzellen übermäßig aktiviert, was zu einer Hemmung aktivierter T-Zellen führt. Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab wirken diesem Prozess entgegen und stärken damit die Immunantwort gegen den Tumor. Nähere Angaben können Modul 2 entnommen werden.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B-MS vertritt die im Dossier dargestellte Position. Nivolumab ist beim Nierenzellkarzinom aufgrund der Biologie dieses Tumors in hohem Maße wirksam. Diese Annahme wird auch von der EMA geteilt und durch die im Modul 4D aufgeführten Studien gestützt, die einen relevanten Anteil an Patienten mit vorheriger mTOR-Inhibitor-Therapie enthielten. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Beibehalten von einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab für die Patientengruppe mit Temsirolimus-Vorbehandlung wie im Dossier dargestellt.</p>	
<p>S. 4, Z. 29 - 30, S. 30, Z. 23 - S. 31, Z. 12</p>	<p>In seiner Nutzenbewertung schreibt das IQWiG zur Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben: <i>„Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.“</i> (IQWiG 2016)</p> <p><i>„Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score. Für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score zeigt sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab. Daraus ergibt sich für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus. Sowohl in den beiden separaten Subgruppen mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score als auch in der metaanalytisch zusammengefassten Subgruppe günstiger / intermediärer</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>MSKCC-Score zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.</i></p> <p><i>Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zwar den Beleg für die Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score identifiziert, diesen aber vor dem Hintergrund der Ergebnisse zu Subgruppenanalysen zu weiteren Prognosefaktoren (Heng-Kriterien, Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie) betrachtet. Diese würden mal für die Subgruppen mit günstiger, mal für diejenigen mit ungünstiger Prognose einen Vorteil zeigen, sodass die beobachteten Effekte als Zufallsbefunde zu bewerten seien. Bei diesen weiteren vom pU untersuchten Prognosefaktoren ergibt sich allerdings, anders als beim MSKCC-Score, nur knapp ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem handelt es sich im Gegensatz zum MSKCC-Score nicht um Stratifizierungsfaktoren, sodass eine Unsicherheit hinsichtlich der Ähnlichkeit der Subgruppen besteht. Der pU leitet dennoch abweichend von der vorliegenden Bewertung für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus ab.“</i> (IQWiG 2016)</p> <p>Position von B-MS:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG hat in der Bewertung des Zusatznutzens eine Subgruppierung nach MSKCC-Score vorgenommen, da sich ein p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ und somit ein Beleg für eine Interaktion zeigte.</p> <p>Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal MSKCC-Score zeigten sich dabei gleichgerichtete Effektschätzer zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die Risikogruppe Ungünstig wies ein statistisch signifikantes Ergebnis auf, die Ergebnisse der Merkmalsausprägungen Günstig und Intermediär ergaben einen numerischen Vorteil, die Effekte waren statistisch nicht signifikant.</p> <p>Zur sachgerechten Interpretation dieser Ergebnisse sollten, neben den Limitationen, die Subgruppenanalysen allgemein aufweisen, auch die Resultate weiterer Prognosefaktoren, insbesondere die der Heng-Kriterien, betrachtet werden.</p> <p>Dieser beinhaltet neben den Faktoren des MSKCC-Scores (Hämoglobin, Serumkalzium und Karnofsky Performance Index) drei weitere Faktoren (Neutrophilen-Anzahl, Thrombozyten, Zeitraum von der Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie (≤ 12 Monate)). Die Heng-Kriterien wurden an einer Population in Zweitlinientherapie und unter Einnahme von zielgerichteten Substanzen validiert und führen, aufgrund einer besseren Risikostratifizierung im Gegensatz zum MSKCC-Score, zu einer adäquateren Prognoseeinschätzung (vgl. Nutzendossier Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Aus diesem Grund wird an dieser Stelle ebenfalls auf das</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnis der Heng-Kriterien verwiesen, welches keinen Hinweis auf eine Interaktion aufzeigt (Interaktions-p-Wert = 0,5794, siehe Nutzendossier Modul 4).</p> <p>Somit sind die für den MSKCC-Score gefundenen Interaktionen als zufällig zu werten. Nivolumab zeigt somit unabhängig vom Risikoprofil einen Vorteil im Gesamtüberleben.</p> <p>Insgesamt stehen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Einklang mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p>Für die Gesamtpopulation zeigt sich damit in der Gesamtschau ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, da es sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus um eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens handelt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patienten gleichermaßen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation für Nivolumab als erheblich. Einstufung der Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Nivolumab für die Gesamtpopulation als Beleg.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 51, Z. 3 - 14, S. 54 Z. 28 - 37	<p>In seiner Nutzenbewertung schreibt das IQWiG zur Frage der Rücklaufquoten für den FKSI-DRS-Fragebogen: „Darüber hinaus liegen unerklärliche Abweichungen in den Angaben zu den „auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt“ zwischen Modul 4 D und Studienbericht vor. Beispielsweise war die Anzahl zu Studienbeginn laut Modul 4 D im Nivolumab-Arm mit 361 (88,0 %) größer als laut Studienbericht mit 327 (79,8 %), im Everolimus-Arm war sie mit 343 (83,5 %) dagegen kleiner als laut Studienbericht mit 363 (88,3 %). Zu Woche 4 waren es in beiden Behandlungsarmen laut Modul 4 D weniger als laut Studienbericht (Nivolumab: 335 vs. 359; Everolimus: 316 vs. 343). Der pU legt für diese Diskrepanzen keine Begründung vor.“ (IQWiG 2016) Eine ähnliche Kritik führt das IQWiG auch für den Endpunkt EQ-5D an: „Alternativ wird daher die vom pU dargestellte Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)-Auswertung für die Nutzenbewertung herangezogen. Diese beruht laut Modul 4 D auf 86,1 % (Nivolumab-Arm) bzw. 82,0% (Everolimus-Arm) der Patienten. Zu den Rücklaufquoten liegen im Studienbericht keine Angaben vor, sodass die Werte aus Modul 4 D nicht abgeglichen werden können. Da sich für den FKSI-DRS Diskrepanzen bei den Angaben zwischen Modul 4 D und Studienbericht ergeben, die nicht nachvollzogen werden können (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2), besteht für die EQ-5D VAS aufgrund der fehlenden Möglichkeit zum Abgleich ebenfalls eine Unsicherheit in Bezug auf die in die Analyse eingeflossenen Patientenzahlen. Im Falle eines statistisch signifikanten Effekts wird das Ausmaß daher analog zum FKSI-DRS</p>	<p>Symptomatik Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS erhoben, der aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom besteht.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird als Auswertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen, welche auch die primäre Analyse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers darstellt. Hierbei wird als Responsekriterium eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn verwendet.</p> <p>Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Nivolumab-Gruppe.</p> <p>In Modul 4 des Dossiers lagen im Vergleich zum Studienbericht diskrepanzante Angaben zur Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vor, was in der Dossierbewertung des IQWiG als Kritikpunkt adressiert worden war. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen vorgelegt, mit denen sich diese Diskrepanz aufgeklärt hat.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (Minimal important Difference) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>als nicht quantifizierbar eingeschätzt.“ (IQWiG 2016)</i></p> <p>Position von B-MS:</p> <p>Die in Modul 4D dargestellten Anzahlen an ausgefüllten Fragebögen in den Tabellen für den FKSI-DRS (Tabelle 4-23, S. 94–95) und den EQ-5D (Tabelle 4-28, S. 104) sind korrekt. Diese Tabellen unterscheiden sich von den Tabellen im Clinical Study Report (CSR), da sie die Anzahl Patienten darstellen, bei denen die Änderung zu Studienbeginn berechenbar ist, und die somit auswertbar sind. In den Tabellen in Modul 4 ist in der ersten Zeile „Baseline“ die Anzahl aller auswertbaren Patienten dargestellt. Das sind alle die Patienten, die einen ausgefüllten Fragebogen zu Baseline und zu mindestens irgendeinem weiteren Nachfolgezeitpunkt haben. In den nachfolgenden Zeilen sind dann jeweils die Patientenzahlen aufgeführt, die einen Fragebogen zu Baseline und dem jeweils zugehörigen Zeitpunkt ausgefüllt haben.</p> <p>Die Tabelle im CSR stellt im Gegensatz dazu die Anzahl der Patienten zu dem jeweiligen Zeitpunkt dar, ohne die Berechenbarkeit der Änderung zu Studienbeginn zu beinhalten. Die Abweichungen liegen somit zum Teil an den unterschiedlichen Inhalten in den Tabellen.</p> <p>Zudem gab es für 50 Patienten einen ausgefüllten Fragebogen am Tag der ersten Studienmedikation, jedoch mit einer Uhrzeit nach der Dosierung. Diese Werte sind korrekterweise als Wert zu Studienbeginn in der Datenbank gespeichert. Für den Analysedatensatz und somit für die CSR-Tabelle wurden diese Werte jedoch der Woche 4 zugeordnet, da die Uhrzeit nach der Dosierung war. Diese Methodik der Datenaufbereitung, die</p>	<p>mit dem oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.</p> <p>Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die übliche Vorgehensweise für die Tabellen im CSR darstellt, hat diese Abweichung bedingt. Da die Erhebung jedoch am Tag der Medikation stattfand, wurde für das Dossier den in den Rohdaten hinterlegten Zeitpunkten gefolgt und diese Fragebögen dem Studienbeginn zugeordnet. Daher ist eine größere Anzahl an Fragebögen zu Studienbeginn vorhanden, und somit ist auch eine höhere Anzahl an Fragebögen zu Studienbeginn und mindestens einem Nachfolgezeitpunkt möglich, wie in diesem Fall in der Nivolumab-Gruppe.</p> <p>Fazit: Von der Logik her ist die Zuordnung der ausgefüllten Fragebögen zu den Zeitpunkten in den Tabellen im Dossier richtig. Sie entspricht den Rohdaten in der Datenbank. Aber selbst wenn diese 50 Patienten als nicht auswertbar betrachtet würden, ergäbe sich dennoch ein Anteil auswertbarer Fragebögen von insgesamt mindestens 81%. Die Analysen des FKSI-DRS und des EQ-5D sind somit vollständig bewertbar. Für den FKSI-DRS Summenwert ergibt sich demnach ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (HR Nivolumab vs. Everolimus 0,64 [95 %-KI: 0,54; 0,76], $p < 0,001$). Auch für den EQ-5D VAS ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (MID 7 mm: HR Nivolumab vs. Everolimus 0,68 [0,57; 0,82], $p < 0,001$; MID 10 mm: HR Nivolumab vs. Everolimus 0,65 [0,54; 0,79], $p < 0,001$). Für den EQ-5D Index-Wert sind die Ergebnisse konsistent zum EQ-5D VAS und zeigen auch einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,67 [95 %-KI: 0,56; 0,81], $p < 0,001$).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Darstellung der Rücklaufquoten für die Endpunkte FKSI-DRS und EQ-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5D im Dossier ist korrekt. Die Analysen des FKSI-DRS und des EQ-5D sind somit vollständig bewertbar.</p> <p>Der im Dossier dargestellte Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich wird für diese Endpunkte beibehalten.</p>	
S. 54, Z. 17 - 27	<p>Das IQWiG kritisiert, dass für den EQ-5D VAS die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung nicht herangezogen werden könnten, da eine Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 mm zusätzlich dargestellt hätte werden sollen: <i>„In Modul 4 D legt der pU als primäre Auswertung eine Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung vor. Ergänzend stellt er eine MMRM-Auswertung zur Änderung über den Beobachtungszeitraum sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung zu Studienbeginn dar. Als Responsekriterium wählt der pU für seine primäre Analyse eine im statistischen Analyseplan a priori definierte MID von 7 mm. Dieser Wert entspricht laut pU einer validierten MID der EQ-5D VAS für Krebspatienten [13]. Diese vom pU herangezogene Validierungsstudie beschreibt für die EQ-5D VAS eine MID von 7 bis 10 mm, welche über ein ankerbasiertes Verfahren (7 mm) bzw. über Distributionsverfahren (10 mm) ermittelt wurde. Dieses Verfahren weist bezüglich der Verankerung eine hohe Unsicherheit auf, sodass eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse basierend auf der oberen Spanne (10 mm) als MID sachgerecht wäre. Diese ist im Dossier nicht verfügbar.“</i> (IQWiG 2016)</p> <p>Position von B-MS:</p>	siehe oben

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Analyse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D VAS zeigt sowohl unter Verwendung der genannten Untergrenze von 7 mm als auch unter Verwendung der genannten Obergrenze von 10 mm einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab (MID 7 mm: HR 0,68 [0,57; 0,82], $p < 0,001$; MID 10 mm: HR 0,65 [0,54; 0,79], $p < 0,001$; siehe Tabelle 1).</p> <p>Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung lag in der Analyse mit einer MID von 7 mm bei 6,8 Monaten im Nivolumab-Arm und 3,8 Monaten im Everolimus-Arm und ergab damit fast eine Verdopplung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung und einen absoluten Vorteil von Nivolumab gegenüber Everolimus von 3 Monaten (siehe Tabelle 1). In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung mit einer MID von 10 mm ergab sich fast eine Verdreifachung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung und ein absoluter Vorteil von 7,8 Monaten zu Gunsten von Nivolumab (mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten: Nivolumab: 12,4 [7,0; 16,8]; Everolimus: 4,6 [3,7; 6,3]; siehe Tabelle 1).</p> <p>Bei den Subgruppenanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung bei Verwendung der MID von 10 mm zeigt sich ein Hinweis (p-Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen „Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime“ ($p=0,147$; siehe Tabelle 2). Es ergaben sich keine weiteren Hinweise und keine Belege (p-Wert $< 0,05$) für eine Interaktion zwi-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Behandlung und Subgruppen.</p> <p>Es zeigte sich für beide Subgruppen „Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime < 1 Jahr“ als auch „Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime ≥ 1 Jahr“ ein signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Everolimus, analog zur Gesamtpopulation (< 1 Jahr: HR=0,72 [0,56; 0,93]; ≥ 1 Jahr: HR=0,55 [0,41; 0,74], siehe Tabelle 3).</p> <p>Da es sich für das Subgruppenmerkmal „Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime“ lediglich um einen Hinweis auf Effektmodifikation handelt und für alle Subgruppenausprägungen ein signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Everolimus nachgewiesen wurde, wird für die Ableitung des Zusatznutzens das Ergebnis der Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p>Fazit: Nivolumab verlängert die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EQ-5D VAS signifikant, mit einer Verdopplung bzw. sogar Verdreifachung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung, und einer Risikoreduktion für die Verschlechterung der Lebensqualität von 32% bzw. 35% bei Verwendung einer MID von 7mm bzw. 10mm. In der Gesamtschau ergibt sich somit für den EQ-5D VAS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berücksichtigung der dargestellten Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D VAS bei der Bewertung von Nivolumab. Das Ergebnis bei Anwendung einer MID von 10 mm bekräftigt die Schlussfolgerung, die aus der Analyse mit einer MID von 7 mm gezogen wurde: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>S. 55, Z. 2 - 15</p>	<p>Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt worden seien: „<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Index Wert): nicht eingeschlossen</i>“</p> <p><i>Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen des aktuellen Gesundheitszustands, aus denen der EQ-5D-Index Wert ermittelt wird. Diesen ordnet der pU der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. [...]</i></p> <p><i>Der Index Wert wurde auf Basis eines Tarifs ermittelt, der von der Allgemeinbevölkerung des Vereinigten Königreichs (UK) erhoben wurde und damit nicht von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Daher wird der Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.“</i> (IQWiG 2016)</p> <p>Position von B-MS:</p> <p>B-MS bildet in der Studie CA209-025 die gesundheitsbezogene Lebens-</p>	<p><u>Moridität</u></p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (<i>Minimal important Difference</i>) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse mit dem oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.</p> <p>Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>qualität in Form des EQ-5D Index-Wertes (basierend auf einer länderspezifischen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung) und des EQ-5D VAS (von Patienten selbst bewertet mit der VAS) ab. In den von B-MS hier vorgelegten Daten sind die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung vom EQ-5D Index (HR = 0,67 [0,56; 0,81], p < 0,001) und EQ-5D VAS (MID 7 mm: HR 0,68 [0,57; 0,82], p < 0,001; MID 10 mm: HR 0,65 [0,54; 0,79], p < 0,001) nahezu identisch, aus diesem Grund sieht B-MS die Übertragbarkeit der Ergebnisse als sichere Möglichkeit an. Des Weiteren sieht B-MS die Werte für den EQ-5D VAS unter dem Endpunkt Morbidität akzeptiert, somit kann einer Akzeptanz der Ergebnisse des EQ-5D Index in diesem Fall nichts entgegenstehen.</p> <p>Neben krankheitsspezifischen Instrumenten zur Messung der Lebensqualität (z.B. FSKI-DRS) werden u.a. multiattributive generische Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie der EQ-5D in der wissenschaftlichen Literatur in grundlegenden Publikationen aufgeführt (Brazier et al. 2007 (Kapitel 1-5, 8); Drummond et al. 2005 (Kapitel 6); Feeny et al. 1995; Koller et al. 2009; Pickard et al. 2007; Pickard et al. 2016; Schwenkglenks und Matter-Walstra 2016; The EuroQol Group 1990; Torrance et al. 1995). Im Speziellen wird der EQ-5D z. B. zur Übersetzung, Überprüfung der Reliabilität, Praktikabilität, Validität der deutschen Version des EQ-5D von Schulenberg et al. als „ein Indexinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgeführt.“ (Schulenberg et al. 1998). Eine Studie zeigt, dass bei der Betrachtung des EQ-5D Indexwerts die Verwendung des europäischen, des länderspezifi-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen oder des Tarifs des Vereinigten Königreichs zu überwiegend vergleichbaren Schlussfolgerungen führt (Oppong et al. 2013). Anhand der VAS kann der eigene aktuelle Gesundheitsstand für die 5 Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EQ-5D angegeben werden. Die VAS wird als ein valides, reliables Instrument angesehen (Boer et al. 2004).</p> <p>B-MS ist der Auffassung, dass Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem krankheitsspezifischen wie auch multiattributiven generischen Instrument zur Messung der Lebensqualität erhoben wie auch dargestellt wurden und für diesen Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zuordnung der Daten zum EQ-5D zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p>	
S. 65 Z. 34 - 37	<p>In seiner Nutzenbewertung schreibt das IQWiG zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: <i>„Darüber hinaus ist die methodische Vorgehensweise des pU für die Bestimmung des maximalen Anteils von 20 % der Patienten, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren, bei der Obergrenze der Zielpopulation ohne Quellenangabe nicht nachvollziehbar.“</i> (IQWiG 2016)</p> <p>Position von B-MS:</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Untergrenze der Patientenzahl ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund einiger Unklarheiten insbesondere bei der Bestimmung der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Unsicherheit versehen. Hinsichtlich</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Berechnung der Zielpopulation wird der Anteil der Patienten im UICC-Stadium IV (TNM-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs) an allen Nierenzellkarzinom-Patienten geschätzt. Dieser setzt sich aus dem Anteil der Patienten im Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Anteil der im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredierenden Patienten zusammen. Hierfür wurden mehrere Quellen identifiziert und im Dossier dargestellt (Modul 3D, S. 40-41, Schritte 2A und 2B), anhand derer die Ableitungen der jeweiligen Anteile nachvollzogen werden kann. Die Datenlage zu jeder Zahl wird jeweils ausführlich diskutiert. Aus diesem Grund ist die abgeleitete Zahl teilweise nicht direkt bei der Quellenangabe zu finden, sondern erst im weiteren Verlauf.</p> <p>Im Schritt 2B werden für den Anteil der Patienten, die in das Stadium IV progredieren, die Werte 10 % (Sorbellini et al. 2005), 15,2 % (Wolff et al. 2016) und 20 % für die Abschätzung verwendet. Grundlage für die Obergrenze von 20 % sind Sekundärquellen (Modul 3D, S. 41), die auf Basis älterer Primärquellen einen Wert von ca. 20 – 30 % für den Anteil der Patienten mit Progression berichten (Abe und Kamai 2013; Athar und Gentile 2008; Bedke et al. 2015; Bracarda et al. 2009). Da die neueren Werte durchgängig niedriger sind, wird als Obergrenze für die Berechnung ein Wert von 20 % angesetzt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>der Obergrenze bestehen Unsicherheiten in der Vorgehensweise bei der Herleitung und es wird eine Überschätzung der Patientenzahl der Obergrenze angenommen.</p> <p><u>Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus:</u></p> <p>Nach den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie beziehungsweise auf entsprechende Stellungnahmen von der medizinischen Experten im vorliegenden Verfahren ist davon auszugehen, dass die Verwendung von Temsirolimus in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, tendenziell auch weiterhin abnehmen wird.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogenen Quellen zur Ermittlung einer oberen und unteren Grenze der Anzahl der Patienten, die eine Vortherapie mit Temsirolimus erhalten haben, werden nicht als derart aussagekräftig eingeschätzt, auch angesichts des zuvor erwähnten Sachverhalts, um die Patientenzahl mit hinreichender Sicherheit bestimmen zu können. Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Basiswert von 8,3 % der Gesamtpopulation als ein möglicher maximaler Wert herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Literaturverzeichnis

1. Abe H. und Kamai, Takao 2013. *Recent advances in the treatment of metastatic renal cell carcinoma*. International Journal of Urology 20 (10), S. 944–955.
2. Athar U. und Gentile, Teresa C. 2008. *Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review*. The Canadian Journal of Urology 15 (2), S. 3954–3966.
3. Bedke J., Kruck S., Gakis G., Stenzl A. und Goebell, Peter J. 2015. *Checkpoint modulation - A new way to direct the immune system against renal cell carcinoma*. Human Vaccines & Immunotherapeutics 11 (5), S. 1201–1208.
4. Boer A. G. de, Lanschot J. J. van, Stalmeier P. F., Sandick J. W. van, Hulscher J. B., Haes J. C. de und Sprangers, M. A.G. 2004. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res (Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation) 13 (2), S. 311–320.
5. Bracarda S., Ravaud A. und Chiodi, Marino 2009. *Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Clinical Practice: Case Reports of Everolimus in Renal Cell Carcinoma*. European Urology Supplements 8 (10), S. 815–819.
6. Brazier J., Ratcliffe J., Tsuchiya A. und Salomon J. 2007. *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation*, 2. Aufl. Oxford University Press, Oxford.
7. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0, September 2015, AWMF-Registernummer: 043/017OL*. Verfügbar unter: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 28.09.2015.
8. Drummond M. F., Sculpher M. J., Torrance G. W., O'Brien B. J. und Stoddard G. L. 2005. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3. Aufl. Oxford University Press, Oxford.
9. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Assessment Report OPDIVO: International non-proprietary name: nivolumab*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf, abgerufen am: 05.07.2016.
10. Feeny D., Furlong W., Boyle M. und Torrance, G. W. 1995. *Multi-attribute health status classification systems. Health Utilities Index*. Pharmacoeconomics 7 (6), S. 490–502.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Nivolumab (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf, abgerufen am: 01.08.2016.
12. Koller M., Neugebauer, E. A. M., Augustin M., Büssing A., Farin E., Klinkhammer-Schalke M., Lorenz W., Münch K., Petersen-Ewert C., Steinbüchel N. von und Wieseler, B. 2009. *Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung – konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen: Assessment of Quality of Life in Health Services Research – Conceptual, Methodological and Structural Prerequisites*. Gesundheitswesen 71 (12), S. 864–872.
13. Novartis Pharma 2015. *Fachinformation Afinitor®* Stand: März 2015.
14. Opong R., Kaambwa B., Nuttall J., Hood K., Smith R. D. und Coast, Joanna 2013. *The impact of using different tariffs to value EQ-5D health state descriptions: an example from a study of acute cough/lower respiratory tract infections in seven countries*. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care 14 (2), S. 197–209.

15. Oudard S. und Elaidi, Reza-Thierry 2012. *Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: Optimizing patient benefit*. Cancer Treatment Reviews 38 (8), S. 981–987.
16. Pickard S. A., Jiang R., Lin H.-W., Rosenbloom S. und Cella, David 2016. *Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer*. Clinical Therapeutics 38 (4), S. 769–777.
17. Pickard S. A., Neary M. P. und Cella, David 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health and Quality of Life Outcomes 5 (1), S. 1–8.
18. Schulenburg J.-M. Graf von der, Claes C., Greiner W. und Uber, Andrea 1998. *Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens*. Journal of Public Health 6 (1), S. 3–20.
19. Schwenkglens M. und Matter-Walstra, Klazien 2016. *Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments*. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 16 (2), S. 207–219.
20. Sorbellini M., Kattan M. W., Snyder M. E., Reuter V. E., Motzer R. J., Goetzl M., McKiernan J. und Russo, Paul 2005. *A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma*. The Journal of Urology 173 (1), S. 48–51.
21. The EuroQol Group 1990. *EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life*. Health Policy 16 (3), S. 199–208.
22. Torrance G. W., Furlong W., Feeny D. und Boyle, M. 1995. *Multi-attribute preference functions. Health Utilities Index*. Pharmacoeconomics 7 (6), S. 503–520.
23. Wolff I., May M., Hoschke B., Zigeuner R., Cindolo L., Hutterer G., Schips L., Cobelli O. de, Rocco B., Nunzio C. de, Tubaro A., Coman I., Feciche B., Truss M., Dalpiaz O., Figenshau R. S., Madison K., Sanchez-Chapado M., Santiago Martin M. D. C., Salzano L., Lotrecchiano G., Shariat S. F., Hohenfellner M., Waidelich R., Stief C., Miller K., Pahernik S. und Brookman-May, Sabine D. 2016. *Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database*. European Journal of Surgical Oncology 0 (0), S. 0.

Tabelle 1: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D VAS aus CA209-025 – Zeit bis zur Verschlechterung aus CA209-025– MID 7 mm und 10 mm

EQ-5D	Nivolumab				Everolimus				Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ⁽¹⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ⁽²⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ⁽¹⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ⁽²⁾	HR [95 %-KI] ⁽³⁾	p-Wert ⁽³⁾
EQ-5D VAS (MID 7 mm)										
EQ-5D-VAS	406	226 (55,7 %)	180 (44,3 %)	6,8 [4,9; 11,3]	397	237 (59,7 %)	160 (40,3 %)	3,8 [2,8; 4,7]	0,68 [0,57; 0,82]	< 0,001
EQ-5D VAS (MID 10 mm)										
EQ-5D-VAS	406	205 (50,5 %)	201 (49,5 %)	12,4 [7,0; 16,8]	397	222 (55,9 %)	175 (44,1 %)	4,6 (3,7; 6,3)	0,65 [0,54; 0,79]	< 0,001
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; VAS = Visuelle Analogskala										
(1) Patienten mit fehlenden Daten zu Studienbeginn wurden als „zensiert“ eingeschlossen.										
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.										
(3) Cox-Modell für proportionale Hazards mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate										

5.1.1 Nachgereichte Unterlagen von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA



Anlage – Nachreichung von Daten bzgl. der Analysen zum FKSII-DRS und EQ-5D zu den zwischen Dossier und dem Studienbericht diskrepanten Patientenzahlen resultierend aus der Anhörung beim G-BA am 5.9.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab (Nierenzellkarzinom) nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	09.09.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachreichung zu den zwischen dem Dossier und dem Studienbericht diskrepanten Patientenzahlen bei den Rücklaufquoten des FKSI-DRS, resultierend aus der Anhörung beim G-BA am 5.9.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab (Nierenzellkarzinom).</p> <p>In der Anhörung hatte das IQWiG noch weitere Rückfragen zu den in der Stellungnahme vom 22.08.2016 erklärten Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 dargestellten Rücklaufquoten gegenüber denen im CSR. Diese konnten in der Anhörung nicht aufgelöst werden und B-MS hatte angeboten, dazu Nachreichungen zu liefern.</p> <p>Diese Nachreichungen werden hiermit vorgelegt und erläutert.</p> <p>Die Diskrepanzen bezüglich der Rücklaufquoten lassen sich zum einen auf die unterschiedlichen Darstellungsweisen der Tabellen zurückführen.</p> <p>Zum anderen gab es 50 Patienten, bei denen der Zeitpunkt, zu dem die Fragebögen in der Datenbank gespeichert wurden, nach der Startzeit der Dosierung lag. Die erhobenen Daten wurden in diesen Fällen für die Tabellen in Modul 4 als Baseline gewertet, wie es auch in der Rohdatenbank hinterlegt ist. Im CSR hingegen wurden sie aufgrund dieser zeitlichen Diskrepanz nicht als Baseline dargestellt.</p> <p>Zur genaueren Untersuchung der Datensätze, die die Grundlage für die Analysen in Modul 4 darstellen, wurde ein Listing der patientenindividuellen Daten zum Zeitpunkt des Fragebogens und der Medikation erstellt (siehe Tabelle 1). Anhand dieses Listings wird deutlich, dass im CRF nur für die Nivolumab-Infusionen die genaue Startzeit aufgezeichnet</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird (B-MS 2015b), nicht aber für die Everolimus-Tablettenausgaben (B-MS 2015a). Für Everolimus wird nur das Datum der Medikation erfasst (B-MS 2015a). Da nur Nivolumab als Infusion verabreicht wird, treten einzig in diesem Arm diese Abweichungen auf. Im Everolimusarm wurden aufgrund der fehlenden Startzeit der Medikation alle Fragebögen am Tag der ersten Medikation automatisch als Baseline-Wert gesetzt.</p> <p>Bei den betreffenden 50 Patienten war der dokumentierte Zeitpunkt des Fragebogens im Median 46 Minuten nach Start der Infusion [Minimum 1 Minute, Maximum 6 Stunden 24 Minuten] (siehe Tabelle 1, Patienten mit Baseline Retention). Aus Transparenzgründen enthält das Listing in Tabelle 1 die Daten aller Patienten.</p> <p>Fazit: BMS ist der Ansicht, dass die im Modul 4 dargestellten Anteile der auswertbaren Patienten korrekt sind. Die Ergebnisse zur Morbidität und Lebensqualität können demnach vollumfänglich bewertet werden.</p> <p>Aus den Ergebnissen aus Modul 4 und den in der Stellungnahme nachgereichten Analysen ergibt sich für den FKSI-DRS Summenwert demnach ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (HR Nivolumab vs. Everolimus 0,64 [95 %-KI: 0,54; 0,76], $p < 0,001$). Für den EQ-5D VAS ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (MID 7 mm: HR Nivolumab vs. Everolimus 0,68 [95 %-KI: 0,57; 0,82], $p < 0,001$; MID 10 mm: HR Nivolumab vs. Everolimus 0,65 [95 %-KI: 0,54; 0,79], $p < 0,001$). Für den EQ-5D Index-Wert sind die Ergebnisse konsistent zum EQ-5D VAS und zeigen auch einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,67 [95 %-KI: 0,56; 0,81], $p < 0,001$).</p>	

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

3

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

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

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb (B-MS) 2015a. *Auszug aus dem Studienbericht der Studie Check-Mate 025 (CA209-025) - Record of Study Medication Everolimus (Seite 36129 des Studienberichts). Data on file.*
2. Bristol-Myers Squibb (B-MS) 2015b. *Auszug aus dem Studienbericht der Studie Check-Mate 025 (CA209-025) - Record of Study Medication Nivolumab (Seite 35436 des Studienberichts). Data on file.*

Tabelle 1: Listing der Patienten mit Erhebungszeitpunkten der Endpunkte FKSI-DRS und EQ-5D und Zeitpunkt der Gabe der Studienmedikation zu Studienbeginn der Studie CheckMate 025 (CA209-025)

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
Patienten mit Baseline Retention								
60	111	Baseline	1	1	2013-10-09 T15:41:00	2013-10-09 T15:10:00	1	00:31
81	118	Baseline	1	1	2013-04-19 T11:00:00	2013-04-19 T10:45:00	1	00:15
99	122	Baseline	1	1	2013-06-26 T12:00:00	2013-06-26 T09:30:00	1	02:30
104	125	Baseline	1	1	2013-08-22 T12:00:00	2013-08-22 T10:58:00	1	01:02
106	126	Baseline	1	1	2013-02-08 T09:22:00	2013-02-08 T09:15:00	1	00:07
124	135	Baseline	1	1	2013-09-10 T12:00:00	2013-09-10 T11:45:00	1	00:15
125	135	Baseline	1	1	2013-10-09 T12:00:00	2013-10-09 T11:14:00	1	00:46
190	143	Baseline	1	1	2013-07-04 T12:00:00	2013-07-04 T10:47:00	1	01:13
193	143	Baseline	1	1	2013-09-13 T13:30:00	2013-09-13 T13:06:00	1	00:24
215	15	Baseline	1	1	2013-09-13 T16:17:00	2013-09-13 T16:10:00	1	00:07
221	151	Baseline	1	1	2013-07-09 T12:53:00	2013-07-09 T10:50:00	1	02:03
281	169	Baseline	1	1	2013-09-02 T16:49:00	2013-09-02 T10:25:00	1	06:24
315	179	Baseline	1	1	2013-07-11 T15:34:00	2013-07-11 T14:00:00	1	01:34
316	179	Baseline	1	1	2013-07-11	2013-07-11	1	01:39

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T15:39:00	T14:00:00		
325	180	Baseline	1	1	2013-12-03 T18:07:00	2013-12-03 T14:00:00	1	04:07
379	21	Baseline	1	1	2014-01-30 T15:08:00	2014-01-30 T11:00:00	1	04:08
380	21	Baseline	1	1	2014-02-06 T14:00:00	2014-02-06 T11:52:00	1	02:08
381	21	Baseline	1	1	2014-03-13 T16:23:00	2014-03-13 T11:56:00	1	04:27
385	21	Baseline	1	1	2013-05-16 T10:16:00	2013-05-16 T10:15:00	1	00:01
411	23	Baseline	1	1	2012-11-01 T12:00:00	2012-11-01 T10:21:00	1	01:39
463	3	Baseline	1	1	2013-10-15 T12:50:00	2013-10-15 T12:35:00	1	00:15
537	44	Baseline	1	1	2013-08-30 T13:40:00	2013-08-30 T12:15:00	1	01:25
539	44	Baseline	1	1	2013-12-11 T12:00:00	2013-12-11 T11:43:00	1	00:17
544	48	Baseline	1	1	2013-09-04 T12:05:00	2013-09-04 T11:05:00	1	01:00
551	48	Baseline	1	1	2013-09-06 T11:49:00	2013-09-06 T11:30:00	1	00:19
572	55	Baseline	1	1	2013-03-13 T12:00:00	2013-03-13 T11:10:00	1	00:50
591	61	Baseline	1	1	2013-03-12 T15:17:00	2013-03-12 T14:50:00	1	00:27
598	62	Baseline	1	1	2013-07-17 T17:05:00	2013-07-17 T17:00:00	1	00:05
610	65	Baseline	1	1	2013-05-17 T13:42:00	2013-05-17 T13:25:00	1	00:17

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
612	65	Baseline	1	1	2013-05-22 T16:51:00	2013-05-22 T14:00:00	1	02:51
616	65	Baseline	1	1	2013-07-24 T14:47:00	2013-07-24 T14:00:00	1	00:47
628	70	Baseline	1	1	2013-06-07 T12:00:00	2013-06-07 T09:55:00	1	02:05
629	70	Baseline	1	1	2013-06-10 T12:00:00	2013-06-10 T10:32:00	1	01:28
631	70	Baseline	1	1	2013-08-20 T12:00:00	2013-08-20 T10:30:00	1	01:30
633	70	Baseline	1	1	2013-10-22 T12:00:00	2013-10-22 T11:55:00	1	00:05
634	70	Baseline	1	1	2013-10-31 T12:00:00	2013-10-31 T10:30:00	1	01:30
640	72	Baseline	1	1	2013-06-06 T13:12:00	2013-06-06 T12:54:00	1	00:18
642	73	Baseline	1	1	2013-07-09 T12:09:00	2013-07-09 T11:35:00	1	00:34
678	8	Baseline	1	1	2013-08-08 T15:16:00	2013-08-08 T14:42:00	1	00:34
692	82	Baseline	1	1	2013-04-10 T12:00:00	2013-04-10 T10:50:00	1	01:10
693	82	Baseline	1	1	2013-03-25 T12:00:00	2013-03-25 T11:00:00	1	01:00
696	82	Baseline	1	1	2013-05-29 T12:00:00	2013-05-29 T11:15:00	1	00:45
697	82	Baseline	1	1	2013-05-29 T12:00:00	2013-05-29 T11:10:00	1	00:50
728	89	Baseline	1	1	2013-03-07 T12:54:00	2013-03-07 T12:09:00	1	00:46
729	89	Baseline	1	1	2013-02-28	2013-02-28	1	00:33

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T10:21:00	T09:48:00		
731	89	Baseline	1	1	2013-03-14 T11:10:00	2013-03-14 T10:54:00	1	00:16
784	95	Baseline	1	1	2013-05-16 T13:35:00	2013-05-16 T13:25:00	1	00:10
787	95	Baseline	1	1	2013-09-04 T13:00:00	2013-09-04 T12:55:00	1	00:05
788	95	Baseline	1	1	2013-09-04 T14:20:00	2013-09-04 T14:15:00	1	00:05
797	97	Baseline	1	1	2013-08-20 T15:57:00	2013-08-20 T13:45:00	1	02:12
Patienten ohne Baseline Retention								
1	1	Baseline	2	1	2012-10-25 T11:03:00	-	-	
2	1	Baseline	1	1	2014-01-07 T11:07:00	2014-01-07 T13:59:00	-	
3	1	Baseline	2	1	2014-01-17 T11:13:00	-	-	
4	1	Baseline	1	1	2014-01-14 T12:57:00	2014-01-14 T14:30:00	-	
5	1	Baseline	1	-	-	2014-02-04 T16:45:00	-	
6	1	Baseline	2	1	2014-02-11 T11:26:00	-	-	
7	1	Baseline	2	1	2014-02-20 T09:50:00	-	-	
8	1	Baseline	1	1	2014-02-24 T10:31:00	2014-02-24 T14:06:00	-	
9	1	Baseline	2	1	2013-02-12 T11:16:00	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
10	1	Baseline	1	1	2013-03-01 T11:43:00	2013-03-01 T12:55:00	-	
11	1	Baseline	2	1	2013-03-21 T12:18:00	-	-	
12	1	Baseline	1	1	2013-03-26 T10:39:00	2013-03-26 T13:10:00	-	
13	1	Baseline	2	1	2012-12-11 T10:47:00	-	-	
14	1	Baseline	2	1	2012-12-06 T12:40:00	-	-	
15	1	Baseline	2	1	2013-05-14 T10:42:00	-	-	
16	1	Baseline	1	1	2013-06-18 T11:12:00	2013-06-18 T14:18:00	-	
17	1	Baseline	2	1	2013-07-02 T15:24:00	-	-	
18	1	Baseline	1	-	-	2012-11-08 T11:42:00	-	
19	1	Baseline	1	1	2013-07-09 T08:43:00	2013-07-09 T12:45:00	-	
20	1	Baseline	1	1	2013-07-16 T10:01:00	2013-07-16 T10:50:00	-	
21	1	Baseline	1	1	2013-08-01 T09:56:00	2013-08-01 T12:55:00	-	
22	1	Baseline	1	1	2013-08-13 T13:02:00	2013-08-13 T16:22:00	-	
23	1	Baseline	2	1	2013-08-30 T16:21:00	-	-	
24	1	Baseline	1	1	2013-08-22 T08:52:00	2013-08-22 T11:55:00	-	
25	1	Baseline	2	1	2013-01-29	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T10:15:00			
26	1	Baseline	1	1	2013-09-03 T10:49:00	2013-09-03 T14:05:00	-	
27	1	Baseline	2	1	2013-10-10 T08:26:00	-	-	
28	1	Baseline	1	1	2013-02-07 T11:01:00	2013-02-07 T13:02:00	-	
29	1	Baseline	1	1	2013-11-15 T08:08:00	2013-11-15 T10:50:00	-	
30	1	Baseline	1	1	2013-11-19 T09:15:00	2013-11-19 T13:20:00	-	
31	1	Baseline	2	1	2013-12-03 T13:28:00	-	-	
32	1	Baseline	2	1	2013-02-07 T09:24:00	-	-	
33	1	Baseline	1	1	2013-12-03 T10:53:00	2013-12-03 T12:58:00	-	
34	1	Baseline	2	-	-	-	-	
35	1	Baseline	1	1	2013-12-19 T09:09:00	2013-12-19 T11:50:00	-	
36	101	Baseline	1	-	-	2013-02-25 T12:40:00	-	
37	102	Baseline	2	1	2013-05-07 T12:00:00	-	-	
38	102	Baseline	1	1	2013-02-14 T13:01:00	2013-02-14 T14:40:00	-	
39	103	Baseline	2	1	2013-09-24 T11:14:00	-	-	
40	104	Baseline	2	-	-	-	-	
41	104	Baseline	2	-	-	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
42	108	Baseline	1	1	2013-05-27 T12:41:00	2013-05-27 T14:45:00	-	
43	108	Baseline	1	-2	2013-07-09 T12:06:00	2013-07-11 T10:20:00	-	
44	108	Baseline	2	1	2013-09-09 T11:23:00	-	-	
45	108	Baseline	1	1	2013-10-09 T09:16:00	2013-10-09 T11:25:00	-	
46	11	Baseline	1	1	2014-02-28 T09:36:00	2014-02-28 T12:32:00	-	
47	11	Baseline	2	1	2013-02-27 T09:30:00	-	-	
48	11	Baseline	1	1	2013-04-09 T10:29:00	2013-04-09 T12:47:00	-	
49	11	Baseline	2	1	2013-07-02 T10:29:00	-	-	
50	11	Baseline	1	1	2013-06-28 T12:08:00	2013-06-28 T13:20:00	-	
51	11	Baseline	1	1	2013-08-21 T10:43:00	2013-08-21 T13:38:00	-	
52	11	Baseline	2	1	2013-10-09 T11:49:00	-	-	
53	11	Baseline	1	1	2013-10-23 T09:32:00	2013-10-23 T11:25:00	-	
54	111	Baseline	2	1	2013-05-23 T10:17:00	-	-	
55	111	Baseline	1	1	2013-05-27 T12:46:00	2013-05-27 T14:40:00	-	
56	111	Baseline	2	1	2013-05-23 T13:06:00	-	-	
57	111	Baseline	2	1	2013-09-06	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
					T13:25:00			
58	111	Baseline	2	1	2013-09-30 T08:22:00	-	-	
59	111	Baseline	1	1	2013-10-07 T12:52:00	2013-10-07 T14:05:00	-	
61	112	Baseline	2	-	-	-	-	
62	113	Baseline	1	-	-	2013-03-21 T12:05:00	-	
63	113	Baseline	1	-	-	2013-05-23 T15:00:00	-	
64	113	Baseline	1	-	-	2013-01-07 T11:10:00	-	
65	113	Baseline	2	-	-	-	-	
66	113	Baseline	1	-	-	2013-08-07 T13:55:00	-	
67	113	Baseline	1	-	-	2013-09-18 T10:50:00	-	
68	113	Baseline	2	1	2013-01-29 T12:00:00	-	-	
69	114	Baseline	2	1	2013-01-10 T11:18:00	-	-	
70	114	Baseline	1	1	2013-08-07 T11:23:00	2013-08-07 T13:45:00	-	
71	114	Baseline	2	-	-	-	-	
72	114	Baseline	1	1	2013-10-07 T08:39:00	2013-10-07 T11:20:00	-	
73	116	Baseline	2	1	2013-07-26 T00:00:00	-	-	
74	118	Baseline	2	-17	2013-02-19 T12:11:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
75	118	Baseline	2	1	2013-03-13 T11:39:00	-	-	
76	118	Baseline	1	-5	2013-03-08 T11:55:00	2013-03-13 T11:35:00	-	
77	118	Baseline	2	-7	2013-03-21 T10:52:00	-	-	
78	118	Baseline	2	-8	2013-03-13 T12:20:00	-	-	
79	118	Baseline	1	1	2013-03-21 T10:54:00	2013-03-21 T11:40:00	-	
80	118	Baseline	2	1	2013-04-11 T09:47:00	-	-	
82	118	Baseline	2	1	2013-06-27 T11:35:00	-	-	
83	118	Baseline	2	1	2013-06-28 T09:54:00	-	-	
84	118	Baseline	2	1	2013-09-19 T11:33:00	-	-	
85	119	Baseline	1	1	2013-03-27 T09:19:00	2013-03-27 T10:12:00	-	
86	119	Baseline	2	1	2013-04-29 T11:46:00	-	-	
87	12	Baseline	1	1	2013-02-28 T11:22:00	2013-02-28 T12:36:00	-	
88	12	Baseline	2	1	2013-03-28 T12:00:00	-	-	
89	12	Baseline	2	1	2013-05-17 T11:11:00	-	-	
90	12	Baseline	1	1	2013-06-21 T10:53:00	2013-06-21 T12:17:00	-	
91	12	Baseline	1	1	2013-01-25	2013-01-25	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T10:35:00	T14:18:00		
92	12	Baseline	1	1	2013-01-28 T11:13:00	2013-01-28 T14:00:00	-	
93	12	Baseline	1	1	2013-09-20 T11:03:00	2013-09-20 T13:11:00	-	
94	12	Baseline	1	1	2013-10-10 T10:48:00	2013-10-10 T11:25:00	-	
95	121	Baseline	2	1	2013-04-03 T10:31:00	-	-	
96	121	Baseline	1	1	2013-04-30 T09:10:00	2013-04-30 T10:10:00	-	
97	121	Baseline	2	1	2013-06-28 T10:05:00	-	-	
98	121	Baseline	2	-1	2013-07-19 T10:36:00	-	-	
100	124	Baseline	2	1	2013-10-18 T12:04:00	-	-	
101	125	Baseline	2	1	2013-07-11 T12:00:00	-	-	
102	125	Baseline	2	1	2013-07-17 T12:00:00	-	-	
103	125	Baseline	2	1	2013-08-13 T12:00:00	-	-	
105	125	Baseline	1	1	2013-10-10 T07:47:00	2013-10-10 T11:13:00	-	
107	126	Baseline	1	1	2013-02-22 T10:29:00	2013-02-22 T10:50:00	-	
108	126	Baseline	2	1	2013-03-26 T10:08:00	-	-	
109	126	Baseline	2	1	2013-04-08 T11:47:00	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
110	126	Baseline	2	1	2013-05-07 T10:13:00	-	-	
111	126	Baseline	1	1	2012-12-17 T10:13:00	2012-12-17 T12:00:00	-	
112	128	Baseline	2	1	2013-12-25 T12:00:00	-	-	
113	13	Baseline	1	1	2013-02-22 T14:21:00	2013-02-22 T16:05:00	-	
114	13	Baseline	1	1	2013-03-22 T09:06:00	2013-03-22 T10:57:00	-	
115	13	Baseline	2	-2	2013-04-15 T16:33:00	-	-	
116	13	Baseline	1	1	2013-06-07 T09:06:00	2013-06-07 T10:45:00	-	
117	13	Baseline	2	-1	2013-07-17 T15:44:00	-	-	
118	13	Baseline	2	-1	2013-02-11 T14:33:00	-	-	
119	131	Baseline	2	-	-	-	-	
120	131	Baseline	1	-	-	2013-08-29 T12:23:00	-	
121	131	Baseline	2	1	2013-11-22 T12:03:00	-	-	
122	135	Baseline	2	1	2013-06-27 T12:00:00	-	-	
123	135	Baseline	1	1	2013-08-12 T12:00:00	2013-08-12 T18:10:00	-	
126	135	Baseline	1	1	2013-11-12 T14:06:00	2013-11-12 T16:45:00	-	
127	137	Baseline	2	1	2013-02-25 T12:09:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
128	137	Baseline	1	1	2013-07-08 T10:30:00	2013-07-08 T11:05:00	-	
129	137	Baseline	2	1	2013-01-28 T10:32:00	-	-	
130	138	Baseline	1	1	2014-02-04 T08:16:00	2014-02-04 T12:30:00	-	
131	138	Baseline	2	-9	2014-03-06 T11:38:00	-	-	
132	138	Baseline	2	-4	2013-06-06 T08:21:00	-	-	
133	138	Baseline	2	1	2013-07-02 T08:38:00	-	-	
134	138	Baseline	1	1	2013-07-09 T08:14:00	2013-07-09 T11:20:00	-	
135	138	Baseline	2	-13	2013-07-25 T08:56:00	-	-	
136	138	Baseline	1	1	2013-08-08 T12:52:00	2013-08-08 T15:03:00	-	
137	138	Baseline	2	-5	2013-09-06 T07:37:00	-	-	
138	138	Baseline	1	1	2013-08-30 T10:41:00	2013-08-30 T13:35:00	-	
139	138	Baseline	1	1	2013-09-17 T11:31:00	2013-09-17 T15:17:00	-	
140	138	Baseline	1	1	2013-10-25 T07:55:00	2013-10-25 T11:15:00	-	
141	138	Baseline	1	1	2013-10-09 T07:58:00	2013-10-09 T12:00:00	-	
142	138	Baseline	2	1	2013-10-15 T10:24:00	-	-	
143	139	Baseline	1	1	2014-01-14	2014-01-14	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T10:56:00	T13:15:00		
144	139	Baseline	1	-1	2014-01-02 T15:44:00	2014-01-03 T14:15:00	-	
145	139	Baseline	1	1	2014-02-06 T10:15:00	2014-02-06 T14:30:00	-	
146	139	Baseline	2	1	2014-02-07 T11:55:00	-	-	
147	139	Baseline	1	-	-	2014-02-13 T14:25:00	-	
148	139	Baseline	1	1	2014-02-28 T11:31:00	2014-02-28 T14:30:00	-	
149	139	Baseline	1	1	2013-03-04 T10:44:00	2013-03-04 T13:40:00	-	
150	139	Baseline	1	1	2013-03-07 T13:06:00	2013-03-07 T15:40:00	-	
151	139	Baseline	2	1	2013-03-07 T11:11:00	-	-	
152	139	Baseline	1	1	2013-03-19 T10:24:00	2013-03-19 T13:20:00	-	
153	139	Baseline	2	1	2013-03-05 T10:48:00	-	-	
154	139	Baseline	2	-5	2013-04-26 T10:38:00	-	-	
155	139	Baseline	2	-8	2013-06-05 T10:35:00	-	-	
156	139	Baseline	2	-1	2013-05-06 T12:50:00	-	-	
157	139	Baseline	1	1	2013-06-20 T11:42:00	2013-06-20 T14:40:00	-	
158	139	Baseline	1	1	2013-06-12 T09:58:00	2013-06-12 T12:30:00	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
159	139	Baseline	2	-1	2013-09-17 T16:08:00	-	-	
160	139	Baseline	1	1	2013-07-24 T10:55:00	2013-07-24 T13:04:00	-	
161	139	Baseline	2	-2	2013-08-13 T14:26:00	-	-	
162	139	Baseline	1	1	2013-08-22 T13:55:00	2013-08-22 T15:25:00	-	
163	139	Baseline	1	1	2013-09-18 T12:48:00	2013-09-18 T14:48:00	-	
164	139	Baseline	2	-2	2013-09-16 T12:10:00	-	-	
165	139	Baseline	2	-1	2013-10-16 T11:15:00	-	-	
166	139	Baseline	2	-2	2013-09-25 T09:38:00	-	-	
167	139	Baseline	2	-3	2013-10-08 T12:50:00	-	-	
168	139	Baseline	1	1	2013-10-22 T09:24:00	2013-10-22 T12:45:00	-	
169	139	Baseline	1	1	2013-10-04 T10:25:00	2013-10-04 T12:48:00	-	
170	139	Baseline	2	-3	2013-10-08 T13:35:00	-	-	
171	139	Baseline	2	-2	2013-10-24 T11:37:00	-	-	
172	139	Baseline	2	-3	2013-10-22 T12:57:00	-	-	
173	139	Baseline	1	1	2013-10-29 T12:07:00	2013-10-29 T13:25:00	-	
174	139	Baseline	2	-7	2013-11-05	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T11:59:00			
175	139	Baseline	2	-2	2014-01-07 T09:35:00	-	-	
176	139	Baseline	1	1	2014-01-08 T12:06:00	2014-01-08 T14:05:00	-	
177	139	Baseline	1	1	2014-01-15 T11:29:00	2014-01-15 T13:10:00	-	
178	139	Baseline	2	-8	2014-01-16 T10:57:00	-	-	
179	14	Baseline	1	1	2014-02-17 T10:01:00	2014-02-17 T13:13:00	-	
180	14	Baseline	2	1	2014-02-27 T10:27:00	-	-	
181	14	Baseline	2	1	2013-12-05 T10:36:00	-	-	
182	14	Baseline	2	1	2014-01-09 T15:02:00	-	-	
183	140	Baseline	1	1	2013-10-24 T09:45:00	2013-10-24 T11:50:00	-	
184	141	Baseline	2	1	2013-06-27 T12:00:00	-	-	
185	141	Baseline	1	1	2013-09-12 T12:14:00	2013-09-12 T12:45:00	-	
186	141	Baseline	2	1	2013-08-27 T11:46:00	-	-	
187	141	Baseline	2	1	2013-09-10 T12:22:00	-	-	
188	142	Baseline	1	1	2013-08-01 T11:41:00	2013-08-01 T12:50:00	-	
189	143	Baseline	1	1	2013-03-07 T10:22:00	2013-03-07 T11:14:00	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
191	143	Baseline	1	1	2013-08-26 T11:54:00	2013-08-26 T12:07:00	-	
192	143	Baseline	2	1	2013-08-08 T11:31:00	-	-	
194	143	Baseline	1	-2	2013-10-08 T12:00:00	2013-10-10 T09:17:00	-	
195	144	Baseline	1	1	2013-05-30 T10:09:00	2013-05-30 T11:13:00	-	
196	144	Baseline	2	1	2013-06-27 T09:08:00	-	-	
197	144	Baseline	1	1	2013-07-05 T10:22:00	2013-07-05 T11:54:00	-	
198	144	Baseline	2	-1	2013-07-17 T11:07:00	-	-	
199	144	Baseline	1	1	2013-08-22 T10:00:00	2013-08-22 T11:13:00	-	
200	144	Baseline	2	-1	2013-09-19 T12:46:00	-	-	
201	145	Baseline	2	1	2013-06-06 T10:45:00	-	-	
202	145	Baseline	2	1	2013-06-17 T09:33:00	-	-	
203	147	Baseline	1	-1	2013-05-30 T15:06:00	2013-05-31 T14:45:00	-	
204	147	Baseline	2	1	2013-08-01 T12:23:00	-	-	
205	148	Baseline	2	1	2013-05-23 T09:11:00	-	-	
206	148	Baseline	2	1	2013-10-24 T13:29:00	-	-	
207	149	Baseline	2	1	2013-04-25	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
					T09:47:00			
208	149	Baseline	2	1	2013-04-23 T11:22:00	-	-	
209	149	Baseline	1	1	2013-08-22 T09:53:00	2013-08-22 T12:00:00	-	
210	149	Baseline	2	1	2013-08-27 T12:39:00	-	-	
211	149	Baseline	2	1	2013-09-18 T08:11:00	-	-	
212	149	Baseline	2	1	2013-09-24 T11:13:00	-	-	
213	15	Baseline	1	1	2013-06-14 T11:55:00	2013-06-14 T13:38:00	-	
214	15	Baseline	2	-4	2013-07-26 T12:26:00	-	-	
216	15	Baseline	2	-3	2013-09-20 T12:31:00	-	-	
217	15	Baseline	1	1	2013-02-08 T13:16:00	2013-02-08 T14:49:00	-	
218	15	Baseline	2	-25	2013-12-13 T14:22:00	-	-	
219	151	Baseline	1	1	2013-05-26 T10:00:00	2013-05-26 T12:50:00	-	
220	151	Baseline	2	1	2013-05-29 T09:43:00	-	-	
222	151	Baseline	2	1	2013-07-22 T13:44:00	-	-	
223	151	Baseline	2	1	2013-07-31 T11:00:00	-	-	
224	153	Baseline	2	1	2013-08-01 T11:01:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
225	153	Baseline	1	-2	2013-06-11 T11:07:00	2013-06-13 T12:15:00	-	
226	153	Baseline	1	-1	2013-06-26 T11:47:00	2013-06-27 T13:40:00	-	
227	153	Baseline	1	1	2013-09-12 T10:56:00	2013-09-12 T12:47:00	-	
228	154	Baseline	2	-1	2014-01-22 T14:04:00	-	-	
229	154	Baseline	2	-1	2013-03-11 T16:45:00	-	-	
230	154	Baseline	2	-1	2013-03-18 T15:29:00	-	-	
231	154	Baseline	2	1	2013-08-27 T11:08:00	-	-	
232	154	Baseline	1	-1	2013-11-25 T13:24:00	2013-11-26 T10:18:00	-	
233	155	Baseline	1	1	2014-01-17 T12:02:00	2014-01-17 T12:59:00	-	
234	155	Baseline	2	1	2013-03-08 T12:36:00	-	-	
235	155	Baseline	1	1	2013-04-26 T12:08:00	2013-04-26 T14:15:00	-	
236	155	Baseline	1	1	2013-08-23 T12:04:00	2013-08-23 T14:28:00	-	
237	155	Baseline	2	1	2013-10-18 T11:42:00	-	-	
238	156	Baseline	1	1	2014-01-15 T11:44:00	2014-01-15 T14:28:00	-	
239	156	Baseline	1	1	2013-03-06 T13:04:00	2013-03-06 T14:55:00	-	
240	156	Baseline	1	1	2013-08-07	2013-08-07	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T15:05:00	T15:40:00		
241	156	Baseline	2	1	2013-09-11 T12:14:00	-	-	
242	157	Baseline	1	-1	2013-04-17 T10:07:00	2013-04-18 T10:45:00	-	
243	157	Baseline	1	-1	2013-07-10 T09:11:00	2013-07-11 T10:00:00	-	
244	158	Baseline	2	1	2013-04-03 T09:50:00	-	-	
245	158	Baseline	1	1	2013-04-10 T08:31:00	2013-04-10 T09:05:00	-	
246	158	Baseline	2	1	2013-05-14 T08:21:00	-	-	
247	158	Baseline	2	1	2013-09-05 T07:35:00	-	-	
248	158	Baseline	1	1	2013-09-27 T07:50:00	2013-09-27 T08:20:00	-	
249	158	Baseline	1	1	2013-02-12 T08:10:00	2013-02-12 T09:20:00	-	
250	158	Baseline	2	-1	2013-02-05 T14:28:00	-	-	
251	159	Baseline	1	-1	2013-02-27 T13:16:00	2013-02-28 T14:53:00	-	
252	159	Baseline	2	1	2013-09-11 T14:15:00	-	-	
253	159	Baseline	1	1	2013-09-18 T14:50:00	2013-09-18 T16:13:00	-	
254	159	Baseline	1	1	2013-09-25 T14:28:00	2013-09-25 T15:39:00	-	
255	159	Baseline	2	1	2013-10-03 T13:01:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
256	159	Baseline	1	-1	2013-02-20 T13:43:00	2013-02-21 T13:58:00	-	
257	159	Baseline	1	1	2013-12-11 T10:53:00	2013-12-11 T14:45:00	-	
258	159	Baseline	2	1	2013-12-26 T08:10:00	-	-	
259	160	Baseline	2	-1	2013-03-13 T14:10:00	-	-	
260	160	Baseline	2	-1	2013-03-11 T14:12:00	-	-	
261	160	Baseline	1	-1	2013-09-25 T17:40:00	2013-09-26 T10:49:00	-	
262	161	Baseline	1	-1	2013-07-24 T14:26:00	2013-07-25 T10:18:00	-	
263	161	Baseline	1	-1	2013-08-05 T13:34:00	2013-08-06 T09:56:00	-	
264	161	Baseline	2	-1	2013-12-10 T14:40:00	-	-	
265	161	Baseline	1	-1	2013-12-24 T15:40:00	2013-12-25 T10:05:00	-	
266	162	Baseline	1	1	2013-03-26 T09:15:00	2013-03-26 T11:35:00	-	
267	162	Baseline	2	1	2013-08-20 T07:53:00	-	-	
268	163	Baseline	1	1	2014-01-16 T08:34:00	2014-01-16 T10:28:00	-	
269	163	Baseline	2	1	2013-06-12 T10:15:00	-	-	
270	163	Baseline	1	1	2013-06-26 T08:56:00	2013-06-26 T10:07:00	-	
271	163	Baseline	1	1	2013-08-05	2013-08-05	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T08:53:00	T10:07:00		
272	164	Baseline	1	-1	2013-12-03 T14:44:00	2013-12-04 T14:08:00	-	
273	165	Baseline	1	-1	2013-09-24 T09:58:00	2013-09-25 T13:50:00	-	
274	165	Baseline	1	-1	2013-02-12 T13:07:00	2013-02-13 T10:14:00	-	
275	165	Baseline	2	1	2013-10-16 T09:53:00	-	-	
276	166	Baseline	1	1	2013-03-19 T09:56:00	2013-03-19 T14:28:00	-	
277	166	Baseline	2	1	2013-05-21 T12:27:00	-	-	
278	166	Baseline	1	1	2013-12-10 T11:35:00	2013-12-10 T14:58:00	-	
279	167	Baseline	1	-1	2014-01-22 T09:59:00	2014-01-23 T11:12:00	-	
280	168	Baseline	2	1	2013-06-20 T12:45:00	-	-	
282	17	Baseline	1	1	2014-02-07 T08:58:00	2014-02-07 T10:40:00	-	
283	17	Baseline	1	1	2014-02-25 T12:08:00	2014-02-25 T12:15:00	-	
284	17	Baseline	1	1	2013-03-06 T13:47:00	2013-03-06 T15:05:00	-	
285	17	Baseline	2	1	2013-03-07 T10:48:00	-	-	
286	17	Baseline	1	1	2013-03-28 T12:30:00	2013-03-28 T14:25:00	-	
287	17	Baseline	1	1	2013-05-23 T14:25:00	2013-05-23 T15:22:00	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
288	17	Baseline	1	1	2013-05-16 T15:02:00	2013-05-16 T15:55:00	-	
289	17	Baseline	2	-1	2013-05-30 T13:03:00	-	-	
290	17	Baseline	2	-1	2013-06-06 T12:55:00	-	-	
291	17	Baseline	1	1	2013-07-11 T13:24:00	2013-07-11 T14:28:00	-	
292	17	Baseline	1	1	2013-07-11 T12:49:00	2013-07-11 T14:34:00	-	
293	17	Baseline	1	1	2013-07-22 T11:48:00	2013-07-22 T13:20:00	-	
294	17	Baseline	2	-1	2013-07-25 T13:25:00	-	-	
295	17	Baseline	1	1	2013-08-01 T11:32:00	2013-08-01 T14:00:00	-	
296	17	Baseline	1	1	2013-11-14 T10:41:00	2013-11-14 T12:55:00	-	
297	17	Baseline	1	1	2013-02-07 T08:48:00	2013-02-07 T10:30:00	-	
298	17	Baseline	2	-4	2013-02-07 T14:13:00	-	-	
299	17	Baseline	2	1	2013-12-10 T11:04:00	-	-	
300	17	Baseline	1	1	2013-12-06 T14:05:00	2013-12-06 T14:45:00	-	
301	170	Baseline	1	1	2013-04-04 T12:33:00	2013-04-04 T14:32:00	-	
302	172	Baseline	2	1	2013-05-28 T09:01:00	-	-	
303	172	Baseline	2	1	2013-08-29	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T11:13:00			
304	173	Baseline	1	1	2013-06-05 T12:00:00	2013-06-05 T13:10:00	-	
305	173	Baseline	1	1	2013-10-09 T10:09:00	2013-10-09 T14:15:00	-	
306	174	Baseline	1	-1	2014-01-14 T19:25:00	2014-01-15 T10:10:00	-	
307	174	Baseline	1	-1	2013-03-25 T19:25:00	2013-03-26 T10:56:00	-	
308	174	Baseline	2	-1	2013-05-13 T18:38:00	-	-	
309	174	Baseline	2	-1	2013-10-10 T14:46:00	-	-	
310	175	Baseline	1	1	2013-04-25 T09:35:00	2013-04-25 T12:00:00	-	
311	177	Baseline	2	1	2013-11-20 T10:23:00	-	-	
312	177	Baseline	1	1	2013-11-20 T09:54:00	2013-11-20 T12:56:00	-	
313	177	Baseline	2	1	2013-10-31 T12:08:00	-	-	
314	177	Baseline	2	-1	2013-10-31 T11:31:00	-	-	
317	179	Baseline	1	-	-	2013-08-14 T10:00:00	-	
318	18	Baseline	2	-	-	-	-	
319	18	Baseline	2	-	-	-	-	
320	18	Baseline	1	1	2013-08-08 T12:00:00	2013-08-08 T14:31:00	-	
321	18	Baseline	1	1	2013-11-21 T09:40:00	2013-11-21 T10:52:00	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
322	180	Baseline	2	1	2014-01-14 T13:45:00	-	-	
323	180	Baseline	2	1	2014-01-27 T13:20:00	-	-	
324	180	Baseline	2	1	2014-02-27 T12:52:00	-	-	
326	180	Baseline	2	1	2013-12-03 T12:14:00	-	-	
327	182	Baseline	2	-1	2013-08-30 T14:34:00	-	-	
328	183	Baseline	2	-1	2013-10-21 T09:58:00	-	-	
329	184	Baseline	2	-1	2013-05-23 T12:00:00	-	-	
330	185	Baseline	2	1	2013-10-10 T09:41:00	-	-	
331	185	Baseline	1	1	2013-12-30 T13:56:00	2013-12-30 T16:15:00	-	
332	2	Baseline	1	-1	2012-11-19 T11:34:00	2012-11-20 T16:55:00	-	
333	2	Baseline	2	1	2013-03-12 T12:07:00	-	-	
334	2	Baseline	2	1	2012-11-19 T14:53:00	-	-	
335	2	Baseline	1	1	2013-03-11 T12:27:00	2013-03-11 T15:55:00	-	
336	2	Baseline	2	-2	2013-02-19 T12:51:00	-	-	
337	2	Baseline	2	1	2013-04-04 T18:04:00	-	-	
338	2	Baseline	1	1	2013-03-18	2013-03-18	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T12:49:00	T16:20:00		
339	2	Baseline	2	1	2013-04-09 T09:48:00	-	-	
340	2	Baseline	2	-6	2012-12-11 T10:34:00	-	-	
341	2	Baseline	1	1	2012-12-24 T10:57:00	2012-12-24 T15:45:00	-	
342	2	Baseline	2	1	2013-05-21 T11:23:00	-	-	
343	2	Baseline	2	1	2012-12-27 T11:21:00	-	-	
344	2	Baseline	1	1	2013-07-30 T11:47:00	2013-07-30 T15:40:00	-	
345	2	Baseline	1	-1	2013-06-11 T14:48:00	2013-06-12 T15:05:00	-	
346	2	Baseline	1	-1	2013-01-08 T10:41:00	2013-01-09 T13:20:00	-	
347	2	Baseline	1	1	2013-06-25 T11:00:00	2013-06-25 T16:00:00	-	
348	2	Baseline	2	1	2013-06-28 T09:38:00	-	-	
349	2	Baseline	1	1	2013-07-16 T10:38:00	2013-07-16 T12:55:00	-	
350	2	Baseline	1	1	2013-02-05 T11:01:00	2013-02-05 T16:20:00	-	
351	2	Baseline	2	1	2013-08-13 T11:01:00	-	-	
352	2	Baseline	2	1	2013-02-12 T09:20:00	-	-	
353	2	Baseline	2	1	2013-09-23 T11:13:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
354	2	Baseline	1	1	2013-02-19 T11:22:00	2013-02-19 T15:25:00	-	
355	2	Baseline	2	1	2013-10-22 T10:02:00	-	-	
356	2	Baseline	1	1	2013-10-10 T10:58:00	2013-10-10 T15:30:00	-	
357	2	Baseline	2	1	2013-10-15 T09:48:00	-	-	
358	2	Baseline	2	1	2013-10-22 T11:45:00	-	-	
359	20	Baseline	2	-2	2014-01-22 T13:30:00	-	-	
360	20	Baseline	2	1	2014-02-21 T13:31:00	-	-	
361	20	Baseline	1	1	2014-02-26 T11:24:00	2014-02-26 T13:05:00	-	
362	20	Baseline	2	-2	2014-03-12 T10:40:00	-	-	
363	20	Baseline	1	1	2013-02-19 T10:04:00	2013-02-19 T11:11:00	-	
364	20	Baseline	2	1	2013-03-12 T11:34:00	-	-	
365	20	Baseline	2	-1	2013-04-10 T12:47:00	-	-	
366	20	Baseline	1	1	2013-05-23 T12:42:00	2013-05-23 T15:37:00	-	
367	20	Baseline	1	1	2013-01-22 T10:29:00	2013-01-22 T13:00:00	-	
368	20	Baseline	2	-10	2013-09-12 T09:09:00	-	-	
369	20	Baseline	2	-10	2013-09-12	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
					T09:55:00			
370	20	Baseline	1	1	2013-09-26 T10:21:00	2013-09-26 T11:26:00	-	
371	20	Baseline	1	1	2013-09-24 T12:27:00	2013-09-24 T14:15:00	-	
372	20	Baseline	2	-1	2013-09-25 T11:38:00	-	-	
373	20	Baseline	2	-2	2013-01-31 T10:12:00	-	-	
374	20	Baseline	2	-7	2013-02-11 T08:17:00	-	-	
375	20	Baseline	2	-	-	-	-	
376	20	Baseline	1	1	2013-11-06 T12:05:00	2013-11-06 T13:32:00	-	
377	20	Baseline	2	1	2013-12-04 T11:41:00	-	-	
378	20	Baseline	2	1	2013-12-13 T10:33:00	-	-	
382	21	Baseline	2	-	-	-	-	
383	21	Baseline	1	-	-	2014-02-27 T13:25:00	-	
384	21	Baseline	1	-	-	2013-05-09 T09:50:00	-	
386	21	Baseline	1	1	2013-05-16 T10:53:00	2013-05-16 T12:15:00	-	
387	21	Baseline	2	1	2013-05-28 T11:23:00	-	-	
388	21	Baseline	2	1	2013-06-25 T13:40:00	-	-	
389	21	Baseline	1	1	2013-06-27 T08:22:00	2013-06-27 T10:20:00	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
390	21	Baseline	2	1	2013-07-25 T13:00:00	-	-	
391	21	Baseline	2	1	2013-08-01 T13:56:00	-	-	
392	21	Baseline	2	1	2013-08-22 T12:17:00	-	-	
393	21	Baseline	1	1	2013-10-17 T09:56:00	2013-10-17 T11:04:00	-	
394	21	Baseline	2	1	2013-10-17 T16:34:00	-	-	
395	21	Baseline	2	1	2013-11-07 T11:33:00	-	-	
396	21	Baseline	2	-	-	-	-	
397	21	Baseline	1	1	2013-12-12 T10:48:00	2013-12-12 T11:42:00	-	
398	22	Baseline	1	1	2013-12-19 T09:08:00	2013-12-19 T11:32:00	-	
399	22	Baseline	2	1	2014-01-09 T08:51:00	-	-	
400	22	Baseline	2	1	2013-05-23 T15:11:00	-	-	
401	22	Baseline	2	1	2013-05-23 T14:31:00	-	-	
402	22	Baseline	1	1	2013-11-13 T11:41:00	2013-11-13 T13:28:00	-	
403	23	Baseline	1	1	2013-02-14 T12:20:00	2013-02-14 T14:11:00	-	
404	23	Baseline	2	1	2013-04-03 T10:13:00	-	-	
405	23	Baseline	1	-7	2012-12-03 T12:00:00	2012-12-10 T15:07:00	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
406	23	Baseline	2	1	2013-07-29 T12:00:00	-	-	
407	23	Baseline	2	1	2013-01-16 T12:00:00	-	-	
408	23	Baseline	1	1	2013-08-22 T12:00:00	2013-08-22 T15:43:00	-	
409	23	Baseline	1	1	2013-08-28 T10:09:00	2013-08-28 T10:48:00	-	
410	23	Baseline	1	1	2013-02-06 T12:00:00	2013-02-06 T14:49:00	-	
412	23	Baseline	2	1	2013-10-31 T14:50:00	-	-	
413	23	Baseline	1	-	-	2012-11-12 T12:37:00	-	
414	23	Baseline	1	-	-	2014-01-07 T11:42:00	-	
415	23	Baseline	2	-1	2013-12-10 T12:00:00	-	-	
416	23	Baseline	1	1	2013-12-10 T12:00:00	2013-12-10 T17:54:00	-	
417	23	Baseline	2	1	2013-02-11 T12:00:00	-	-	
418	24	Baseline	1	1	2013-10-11 T10:48:00	2013-10-11 T13:00:00	-	
419	24	Baseline	2	1	2013-10-09 T16:26:00	-	-	
420	24	Baseline	1	-2	2013-10-28 T13:46:00	2013-10-30 T10:40:00	-	
421	24	Baseline	1	1	2013-12-20 T14:11:00	2013-12-20 T16:00:00	-	
422	25	Baseline	2	1	2014-02-03	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T14:41:00			
423	25	Baseline	1	1	2014-02-11 T14:17:00	2014-02-11 T16:35:00	-	
424	25	Baseline	1	1	2013-02-25 T13:50:00	2013-02-25 T15:45:00	-	
425	25	Baseline	2	-1	2013-02-27 T14:11:00	-	-	
426	25	Baseline	1	1	2013-03-12 T13:36:00	2013-03-12 T15:25:00	-	
427	25	Baseline	1	1	2013-03-18 T14:13:00	2013-03-18 T16:30:00	-	
428	25	Baseline	1	1	2013-04-16 T09:53:00	2013-04-16 T11:30:00	-	
429	25	Baseline	2	-3	2013-04-02 T14:06:00	-	-	
430	25	Baseline	1	1	2013-06-18 T09:34:00	2013-06-18 T11:56:00	-	
431	25	Baseline	1	1	2013-11-18 T13:30:00	2013-11-18 T16:10:00	-	
432	25	Baseline	2	-1	2013-12-10 T13:33:00	-	-	
433	25	Baseline	1	1	2013-12-23 T14:22:00	2013-12-23 T16:15:00	-	
434	26	Baseline	2	-4	2014-02-18 T09:54:00	-	-	
435	26	Baseline	1	-	-	2013-06-04 T17:13:00	-	
436	26	Baseline	1	1	2013-07-08 T12:53:00	2013-07-08 T15:21:00	-	
437	26	Baseline	1	1	2013-08-06 T10:22:00	2013-08-06 T12:15:00	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
438	26	Baseline	2	-	-	-	-	
439	26	Baseline	1	1	2013-09-16 T10:33:00	2013-09-16 T13:29:00	-	
440	26	Baseline	1	1	2013-12-19 T12:27:00	2013-12-19 T15:24:00	-	
441	27	Baseline	2	1	2013-07-09 T13:22:00	-	-	
442	27	Baseline	1	1	2013-07-23 T09:35:00	2013-07-23 T11:55:00	-	
443	27	Baseline	1	1	2013-10-22 T16:40:00	2013-10-22 T16:40:00	-	
444	27	Baseline	1	1	2013-11-05 T12:05:00	2013-11-05 T13:30:00	-	
445	28	Baseline	2	1	2013-08-07 T11:21:00	-	-	
446	28	Baseline	1	1	2013-12-10 T12:00:00	2013-12-10 T16:10:00	-	
447	29	Baseline	1	1	2014-01-06 T11:18:00	2014-01-06 T11:23:00	-	
448	29	Baseline	1	1	2014-01-15 T13:05:00	2014-01-15 T13:29:00	-	
449	29	Baseline	1	1	2014-02-21 T10:28:00	2014-02-21 T11:07:00	-	
450	29	Baseline	2	1	2013-05-09 T14:33:00	-	-	
451	29	Baseline	2	-	-	-	-	
452	29	Baseline	2	1	2013-07-08 T13:11:00	-	-	
453	29	Baseline	2	1	2013-01-10 T11:47:00	-	-	
454	29	Baseline	2	1	2013-08-12	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T11:24:00			
455	29	Baseline	1	1	2013-08-13 T10:45:00	2013-08-13 T10:58:00	-	
456	29	Baseline	1	1	2013-08-12 T10:16:00	2013-08-12 T10:31:00	-	
457	29	Baseline	2	1	2013-02-05 T12:27:00	-	-	
458	29	Baseline	1	-	-	2013-11-19 T15:57:00	-	
459	29	Baseline	1	1	2013-12-04 T10:13:00	2013-12-04 T10:18:00	-	
460	29	Baseline	1	1	2013-12-23 T10:46:00	2013-12-23 T11:38:00	-	
461	3	Baseline	1	1	2013-04-16 T09:30:00	2013-04-16 T11:45:00	-	
462	3	Baseline	1	1	2013-05-27 T12:35:00	2013-05-27 T12:50:00	-	
464	30	Baseline	1	1	2013-06-14 T11:50:00	2013-06-14 T15:39:00	-	
465	30	Baseline	2	-1	2013-06-12 T14:58:00	-	-	
466	30	Baseline	2	1	2013-08-21 T12:28:00	-	-	
467	30	Baseline	1	1	2013-08-28 T13:22:00	2013-08-28 T15:30:00	-	
468	31	Baseline	1	1	2013-05-03 T09:58:00	2013-05-03 T10:15:00	-	
469	31	Baseline	2	1	2013-06-20 T16:38:00	-	-	
470	33	Baseline	1	1	2012-11-16 T09:59:00	2012-11-16 T11:31:00	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
471	33	Baseline	2	1	2013-04-19 T11:15:00	-	-	
472	33	Baseline	1	1	2013-04-26 T09:28:00	2013-04-26 T13:10:00	-	
473	33	Baseline	2	1	2012-12-20 T15:57:00	-	-	
474	33	Baseline	1	1	2013-06-27 T10:19:00	2013-06-27 T12:50:00	-	
475	33	Baseline	2	1	2012-11-02 T11:36:00	-	-	
476	33	Baseline	2	1	2013-09-05 T11:19:00	-	-	
477	33	Baseline	1	1	2012-11-08 T00:00:00	2012-11-08 T11:20:00	-	
478	34	Baseline	1	-1	2013-04-29 T12:50:00	2013-04-30 T17:09:00	-	
479	35	Baseline	2	1	2013-05-28 T09:17:00	-	-	
480	35	Baseline	1	1	2013-09-06 T09:53:00	2013-09-06 T10:30:00	-	
481	36	Baseline	2	-	-	-	-	
482	37	Baseline	2	1	2012-11-30 T14:59:00	-	-	
483	37	Baseline	1	1	2013-09-06 T11:33:00	2013-09-06 T12:30:00	-	
484	37	Baseline	1	1	2013-02-15 T14:59:00	-	-	
485	38	Baseline	2	1	2013-07-09 T15:47:00	-	-	
486	38	Baseline	2	1	2013-07-11 T15:18:00	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
487	38	Baseline	1	1	2013-08-23 T15:38:00	2013-08-23 T17:10:00	-	
488	38	Baseline	1	1	2013-09-25 T12:51:00	2013-09-25 T16:30:00	-	
489	39	Baseline	1	1	2013-02-19 T10:08:00	2013-02-19 T11:55:00	-	
490	39	Baseline	2	1	2013-02-26 T12:22:00	-	-	
491	39	Baseline	1	1	2013-03-12 T09:55:00	2013-03-12 T12:48:00	-	
492	39	Baseline	1	1	2013-03-12 T10:08:00	2013-03-12 T12:40:00	-	
493	39	Baseline	2	1	2013-04-02 T12:35:00	-	-	
494	39	Baseline	1	1	2013-07-02 T11:31:00	2013-07-02 T12:10:00	-	
495	39	Baseline	2	1	2013-08-06 T11:57:00	-	-	
496	39	Baseline	2	1	2013-08-20 T11:21:00	-	-	
497	39	Baseline	2	1	2013-09-24 T10:19:00	-	-	
498	4	Baseline	1	1	2012-12-10 T12:00:00	2012-12-10 T14:15:00	-	
499	4	Baseline	2	-	-	-	-	
500	4	Baseline	2	-3	2012-12-28 T12:00:00	-	-	
501	4	Baseline	1	1	2013-07-01 T13:22:00	2013-07-01 T15:50:00	-	
502	4	Baseline	2	-1	2013-07-08 T17:22:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
503	4	Baseline	2	1	2013-09-05 T15:13:00	-	-	
504	4	Baseline	1	1	2013-09-13 T15:36:00	2013-09-13 T16:30:00	-	
505	4	Baseline	1	1	2013-09-13 T09:58:00	2013-09-13 T11:10:00	-	
506	4	Baseline	1	1	2013-10-07 T16:02:00	2013-10-07 T16:50:00	-	
507	40	Baseline	2	1	2013-06-27 T11:29:00	-	-	
508	40	Baseline	2	1	2013-01-29 T12:54:00	-	-	
509	41	Baseline	2	-6	2013-06-20 T10:51:00	-	-	
510	41	Baseline	2	1	2013-07-11 T10:41:00	-	-	
511	41	Baseline	1	1	2013-07-05 T09:58:00	2013-07-05 T12:00:00	-	
512	41	Baseline	2	-2	2013-11-14 T10:10:00	-	-	
513	41	Baseline	1	1	2013-12-10 T12:00:00	2013-12-10 T12:40:00	-	
514	41	Baseline	2	-1	2013-12-16 T12:00:00	-	-	
515	42	Baseline	2	1	2014-02-04 T15:14:00	-	-	
516	42	Baseline	2	1	2014-02-17 T09:26:00	-	-	
517	42	Baseline	1	1	2013-05-16 T16:03:00	2013-05-16 T16:55:00	-	
518	42	Baseline	2	-1	2013-06-25	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
					T13:05:00			
519	42	Baseline	2	-10	2013-01-08 T12:56:00	-	-	
520	42	Baseline	1	1	2013-01-08 T11:40:00	2013-01-08 T12:10:00	-	
521	42	Baseline	1	1	2013-08-02 T10:11:00	2013-08-02 T11:20:00	-	
522	42	Baseline	2	1	2013-02-01 T15:09:00	-	-	
523	42	Baseline	1	1	2013-11-01 T09:55:00	2013-11-01 T11:30:00	-	
524	42	Baseline	2	-1	2013-12-04 T15:43:00	-	-	
525	42	Baseline	2	-7	2013-12-23 T08:52:00	-	-	
526	43	Baseline	1	1	2013-04-11 T11:35:00	2013-04-11 T14:08:00	-	
527	43	Baseline	1	-4	2013-07-26 T10:02:00	2013-07-30 T13:21:00	-	
528	43	Baseline	2	1	2013-08-02 T15:59:00	-	-	
529	43	Baseline	1	1	2013-09-12 T12:16:00	2013-09-12 T15:47:00	-	
530	43	Baseline	2	1	2013-09-26 T09:39:00	-	-	
531	43	Baseline	2	1	2013-10-17 T10:44:00	-	-	
532	43	Baseline	2	-8	2013-11-01 T13:54:00	-	-	
533	43	Baseline	2	-2	2013-11-19 T09:19:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
534	43	Baseline	1	1	2013-11-22 T12:30:00	2013-11-22 T14:58:00	-	
535	44	Baseline	2	1	2014-01-27 T12:00:00	-	-	
536	44	Baseline	2	-2	2013-06-24 T10:51:00	-	-	
538	44	Baseline	1	-2	2013-09-30 T12:00:00	2013-10-02 T10:10:00	-	
540	45	Baseline	1	1	2013-03-19 T12:48:00	2013-03-19 T13:03:00	-	
541	47	Baseline	2	-8	2014-02-03 T14:57:00	-	-	
542	47	Baseline	2	-1	2013-06-26 T12:01:00	-	-	
543	47	Baseline	2	1	2013-10-16 T14:12:00	-	-	
545	48	Baseline	1	1	2013-06-14 T13:58:00	2013-06-14 T14:55:00	-	
546	48	Baseline	1	1	2013-06-19 T15:11:00	2013-06-19 T15:55:00	-	
547	48	Baseline	1	1	2013-08-09 T11:28:00	2013-08-09 T11:45:00	-	
548	48	Baseline	1	1	2013-08-06 T13:44:00	2013-08-06 T13:55:00	-	
549	48	Baseline	2	1	2013-07-23 T11:23:00	-	-	
550	48	Baseline	1	1	2013-07-23 T09:50:00	2013-07-23 T13:15:00	-	
552	48	Baseline	2	-	-	-	-	
553	49	Baseline	2	-1	2014-02-12 T12:24:00	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
554	49	Baseline	1	1	2013-01-08 T15:46:00	2013-01-08 T16:35:00	-	
555	49	Baseline	2	1	2013-08-28 T08:12:00	-	-	
556	49	Baseline	1	1	2013-01-21 T08:20:00	2013-01-21 T08:58:00	-	
557	49	Baseline	1	1	2013-09-09 T10:11:00	2013-09-09 T11:50:00	-	
558	49	Baseline	1	1	2013-06-03 T11:19:00	2013-06-03 T14:38:00	-	
559	49	Baseline	1	1	2013-10-02 T08:37:00	2013-10-02 T10:45:00	-	
560	49	Baseline	2	1	2013-12-23 T09:15:00	-	-	
561	49	Baseline	2	1	2013-12-30 T10:11:00	-	-	
562	5	Baseline	2	-1	2013-01-08 T14:05:00	-	-	
563	5	Baseline	2	-1	2013-07-25 T15:22:00	-	-	
564	5	Baseline	2	1	2013-09-03 T15:50:00	-	-	
565	50	Baseline	2	1	2013-05-03 T10:47:00	-	-	
566	50	Baseline	2	1	2013-06-21 T09:52:00	-	-	
567	50	Baseline	2	1	2013-10-08 T10:42:00	-	-	
568	50	Baseline	1	1	2013-11-01 T10:18:00	2013-11-01 T15:16:00	-	
569	53	Baseline	2	-1	2014-01-06	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
					T11:13:00			
570	53	Baseline	2	-1	2013-08-08 T10:44:00	-	-	
571	53	Baseline	2	1	2013-11-05 T13:11:00	-	-	
573	55	Baseline	2	-15	2013-07-08 T12:00:00	-	-	
574	56	Baseline	1	1	2013-07-25 T12:00:00	2013-07-25 T13:00:00	-	
575	56	Baseline	2	1	2013-07-29 T12:00:00	-	-	
576	56	Baseline	2	1	2013-08-08 T12:00:00	-	-	
577	56	Baseline	1	1	2013-10-04 T12:00:00	2013-10-04 T13:00:00	-	
578	57	Baseline	1	-	-	2013-01-15 T09:45:00	-	
579	58	Baseline	2	-	-	-	-	
580	58	Baseline	2	-	-	-	-	
581	58	Baseline	1	-	-	2013-07-01 T13:20:00	-	
582	58	Baseline	2	-	-	-	-	
583	58	Baseline	1	-	-	2013-09-13 T12:25:00	-	
584	58	Baseline	1	-	-	2013-01-28 T13:00:00	-	
585	59	Baseline	1	-	-	2013-02-28 T11:00:00	-	
586	59	Baseline	2	-	-	-	-	
587	59	Baseline	2	-	-	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
588	6	Baseline	2	1	2013-03-11 T09:20:00	-	-	
589	6	Baseline	1	1	2013-08-05 T10:26:00	2013-08-05 T13:45:00	-	
590	61	Baseline	2	1	2013-02-21 T11:38:00	-	-	
592	61	Baseline	2	1	2013-03-12 T11:00:00	-	-	
593	61	Baseline	2	1	2013-04-23 T11:38:00	-	-	
594	62	Baseline	2	1	2013-02-26 T13:48:00	-	-	
595	62	Baseline	1	1	2013-04-04 T11:30:00	2013-04-04 T11:34:00	-	
596	62	Baseline	2	1	2013-05-21 T14:11:00	-	-	
597	62	Baseline	1	1	2013-07-10 T17:04:00	2013-07-10 T17:40:00	-	
599	62	Baseline	2	1	2013-08-06 T10:58:00	-	-	
600	62	Baseline	2	1	2013-08-21 T12:18:00	-	-	
601	62	Baseline	2	1	2013-09-25 T14:07:00	-	-	
602	62	Baseline	2	1	2013-02-01 T09:25:00	-	-	
603	63	Baseline	1	1	2013-08-06 T13:35:00	2013-08-06 T15:30:00	-	
604	63	Baseline	1	1	2013-09-30 T10:30:00	2013-09-30 T12:50:00	-	
605	64	Baseline	2	-1	2013-07-08	-	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
					T14:29:00			
606	64	Baseline	2	-1	2013-08-26 T12:31:00	-	-	
607	64	Baseline	2	1	2013-11-05 T13:12:00	-	-	
608	65	Baseline	2	-	-	-	-	
609	65	Baseline	2	1	2013-05-13 T15:09:00	-	-	
611	65	Baseline	1	1	2013-05-13 T15:02:00	2013-05-13 T16:00:00	-	
613	65	Baseline	1	1	2013-05-23 T13:36:00	2013-05-23 T14:30:00	-	
614	65	Baseline	2	1	2013-06-19 T13:24:00	-	-	
615	65	Baseline	2	-	-	-	-	
617	65	Baseline	2	-	-	-	-	
618	65	Baseline	2	1	2013-08-01 T15:16:00	-	-	
619	65	Baseline	2	1	2013-08-08 T13:10:00	-	-	
620	65	Baseline	2	1	2013-10-09 T11:52:00	-	-	
621	66	Baseline	1	-	-	2013-07-08 T11:50:00	-	
622	66	Baseline	1	-4	2013-07-25 T14:08:00	2013-07-29 T10:45:00	-	
623	66	Baseline	2	1	2013-08-14 T13:33:00	-	-	
624	69	Baseline	2	1	2013-05-09 T12:00:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
625	69	Baseline	1	1	2013-08-05 T12:00:00	2013-08-05 T15:00:00	-	
626	69	Baseline	2	1	2013-09-11 T12:00:00	-	-	
627	69	Baseline	1	-8	2013-10-07 T12:00:00	2013-10-15 T13:00:00	-	
630	70	Baseline	2	1	2013-06-25 T12:00:00	-	-	
632	70	Baseline	1	1	2013-09-12 T12:00:00	2013-09-12 T12:58:00	-	
635	71	Baseline	1	1	2013-08-19 T12:00:00	2013-08-19 T12:15:00	-	
636	71	Baseline	1	-	-	2013-09-02 T11:45:00	-	
637	72	Baseline	1	1	2013-03-25 T09:57:00	2013-03-25 T10:19:00	-	
638	72	Baseline	2	1	2013-05-28 T09:38:00	-	-	
639	72	Baseline	2	1	2013-05-28 T09:18:00	-	-	
641	73	Baseline	1	-1	2013-03-25 T13:41:00	2013-03-26 T11:20:00	-	
643	73	Baseline	1	-1	2013-07-08 T14:45:00	2013-07-09 T11:25:00	-	
644	73	Baseline	1	-1	2013-07-15 T12:11:00	2013-07-16 T11:25:00	-	
645	73	Baseline	1	1	2013-08-20 T09:48:00	2013-08-20 T10:35:00	-	
646	73	Baseline	1	-1	2013-09-30 T10:56:00	2013-10-01 T09:54:00	-	
647	73	Baseline	2	1	2013-02-19	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T10:55:00			
648	74	Baseline	1	1	2013-03-26 T12:06:00	2013-03-26 T13:40:00	-	
649	74	Baseline	2	1	2013-01-16 T10:19:00	-	-	
650	75	Baseline	1	-1	2013-02-25 T19:53:00	2013-02-26 T11:10:00	-	
651	75	Baseline	1	-1	2013-02-27 T20:01:00	2013-02-28 T11:15:00	-	
652	75	Baseline	1	-1	2013-03-19 T20:34:00	2013-03-20 T11:15:00	-	
653	75	Baseline	2	-1	2013-04-25 T19:16:00	-	-	
654	75	Baseline	2	-1	2012-10-29 T18:56:00	-	-	
655	75	Baseline	1	-1	2013-05-13 T19:37:00	2013-05-14 T11:35:00	-	
656	75	Baseline	2	-1	2013-07-17 T18:55:00	-	-	
657	75	Baseline	2	-1	2013-07-16 T19:04:00	-	-	
658	75	Baseline	1	-1	2013-08-06 T18:01:00	2013-08-07 T09:30:00	-	
659	75	Baseline	2	-1	2013-09-02 T19:02:00	-	-	
660	75	Baseline	1	-1	2013-02-12 T20:47:00	2013-02-13 T11:16:00	-	
661	76	Baseline	1	-	-	2013-07-15 T14:31:00	-	
662	77	Baseline	2	-1	2013-07-08 T12:00:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
663	77	Baseline	1	-2	2013-07-08 T12:00:00	2013-07-10 T17:15:00	-	
664	78	Baseline	2	1	2013-12-30 T09:54:00	-	-	
665	78	Baseline	2	1	2014-01-16 T11:29:00	-	-	
666	78	Baseline	2	1	2013-01-15 T09:55:00	-	-	
667	78	Baseline	2	1	2013-08-14 T10:02:00	-	-	
668	78	Baseline	2	1	2013-09-10 T09:18:00	-	-	
669	79	Baseline	2	1	2014-02-20 T00:00:00	-	-	
670	79	Baseline	2	1	2014-02-27 T00:00:00	-	-	
671	79	Baseline	1	1	2013-06-17 T17:41:00	2013-06-17 T19:00:00	-	
672	79	Baseline	1	1	2013-07-05 T16:55:00	2013-07-05 T18:00:00	-	
673	79	Baseline	2	1	2013-09-05 T17:40:00	-	-	
674	79	Baseline	1	1	2013-02-13 T12:00:00	2013-02-13 T20:24:00	-	
675	79	Baseline	1	1	2013-12-18 T16:03:00	2013-12-18 T17:00:00	-	
676	8	Baseline	2	1	2013-03-11 T11:43:00	-	-	
677	8	Baseline	2	1	2013-07-10 T13:23:00	-	-	
679	8	Baseline	2	1	2013-08-26	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T09:31:00			
680	8	Baseline	1	1	2013-10-21 T11:35:00	2013-10-21 T14:04:00	-	
681	8	Baseline	1	1	2013-01-24 T14:12:00	2013-01-24 T17:32:00	-	
682	80	Baseline	2	-	-	-	-	
683	80	Baseline	1	1	2013-03-25 T11:57:00	2013-03-25 T13:38:00	-	
684	80	Baseline	2	1	2012-12-07 T14:42:00	-	-	
685	80	Baseline	1	1	2013-05-10 T10:40:00	2013-05-10 T10:51:00	-	
686	80	Baseline	2	1	2012-12-31 T14:28:00	-	-	
687	80	Baseline	2	1	2013-07-02 T12:00:00	-	-	
688	80	Baseline	1	-1	2013-08-21 T15:29:00	2013-08-22 T14:51:00	-	
689	80	Baseline	1	-1	2013-09-17 T11:46:00	2013-09-18 T13:21:00	-	
690	80	Baseline	1	1	2013-10-08 T11:25:00	2013-10-08 T13:54:00	-	
691	82	Baseline	1	1	2013-03-04 T12:00:00	2013-03-04 T13:20:00	-	
694	82	Baseline	2	1	2013-03-27 T12:00:00	-	-	
695	82	Baseline	1	1	2013-05-20 T12:00:00	2013-05-20 T12:10:00	-	
698	82	Baseline	2	1	2013-06-05 T12:00:00	-	-	
699	82	Baseline	1	1	2013-06-05	2013-06-05	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T12:00:00	T12:20:00		
700	82	Baseline	1	-	-	2013-07-15 T12:15:00	-	
701	82	Baseline	2	1	2013-09-02 T13:22:00	-	-	
702	82	Baseline	2	1	2013-09-23 T15:30:00	-	-	
703	82	Baseline	1	-	-	2013-10-28 T13:20:00	-	
704	84	Baseline	1	1	2014-02-17 T13:40:00	2014-02-17 T15:15:00	-	
705	84	Baseline	2	1	2013-06-07 T13:58:00	-	-	
706	84	Baseline	1	1	2013-06-13 T09:56:00	2013-06-13 T11:10:00	-	
707	84	Baseline	2	1	2013-06-14 T10:37:00	-	-	
708	84	Baseline	2	1	2013-07-12 T12:17:00	-	-	
709	84	Baseline	2	1	2013-07-12 T12:33:00	-	-	
710	84	Baseline	1	1	2013-08-02 T11:05:00	2013-08-02 T12:10:00	-	
711	84	Baseline	1	1	2013-09-18 T13:43:00	2013-09-18 T14:00:00	-	
712	84	Baseline	2	1	2013-10-28 T12:13:00	-	-	
713	84	Baseline	1	1	2013-10-28 T12:44:00	2013-10-28 T13:00:00	-	
714	84	Baseline	2	1	2013-12-09 T14:15:00	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
715	85	Baseline	2	-1	2013-09-10 T10:53:00	-	-	
716	85	Baseline	2	-1	2013-10-24 T11:45:00	-	-	
717	85	Baseline	1	1	2013-11-28 T11:00:00	2013-11-28 T11:48:00	-	
718	85	Baseline	2	1	2013-12-12 T13:38:00	-	-	
719	85	Baseline	1	1	2013-12-23 T11:47:00	2013-12-23 T11:55:00	-	
720	85	Baseline	1	1	2013-12-23 T14:02:00	2013-12-23 T14:25:00	-	
721	86	Baseline	2	1	2013-09-12 T12:00:00	-	-	
722	87	Baseline	2	1	2013-04-10 T08:47:00	-	-	
723	87	Baseline	1	1	2013-04-05 T14:39:00	2013-04-05 T15:40:00	-	
724	87	Baseline	1	1	2013-04-19 T10:25:00	2013-04-19 T12:25:00	-	
725	87	Baseline	2	1	2013-06-14 T09:00:00	-	-	
726	87	Baseline	2	1	2013-07-24 T12:15:00	-	-	
727	87	Baseline	2	1	2013-10-23 T11:19:00	-	-	
730	89	Baseline	2	1	2013-03-13 T10:39:00	-	-	
732	89	Baseline	2	1	2012-12-19 T10:55:00	-	-	
733	89	Baseline	2	1	2013-05-16	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T10:36:00			
734	89	Baseline	1	1	2012-12-19 T11:13:00	2012-12-19 T12:00:00	-	
735	89	Baseline	2	1	2013-06-12 T11:14:00	-	-	
736	89	Baseline	2	-	-	-	-	
737	89	Baseline	2	1	2013-01-24 T12:01:00	-	-	
738	89	Baseline	1	1	2013-09-11 T10:35:00	2013-09-11 T13:22:00	-	
739	89	Baseline	2	1	2013-09-26 T10:18:00	-	-	
740	9	Baseline	1	1	2014-02-13 T12:21:00	2014-02-13 T14:40:00	-	
741	9	Baseline	2	1	2013-05-28 T14:28:00	-	-	
742	9	Baseline	2	-	-	-	-	
743	9	Baseline	2	1	2013-07-17 T17:52:00	-	-	
744	9	Baseline	2	-	-	-	-	
745	9	Baseline	1	1	2013-08-07 T15:15:00	2013-08-07 T17:35:00	-	
746	9	Baseline	2	-	-	-	-	
747	9	Baseline	1	-	-	2013-09-18 T19:28:00	-	
748	9	Baseline	1	1	2013-10-14 T17:51:00	2013-10-14 T20:08:00	-	
749	9	Baseline	2	1	2013-10-09 T16:31:00	-	-	
750	9	Baseline	1	1	2013-10-16	2013-10-16	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T17:08:00	T18:41:00		
751	9	Baseline	1	1	2013-10-22 T10:02:00	2013-10-22 T12:21:00	-	
752	9	Baseline	2	-1	2013-10-23 T10:38:00	-	-	
753	9	Baseline	2	1	2013-12-17 T16:18:00	-	-	
754	9	Baseline	2	-3	2013-12-23 T10:08:00	-	-	
755	90	Baseline	1	1	2013-02-19 T01:12:00	2013-02-19 T14:00:00	-	
756	90	Baseline	2	-1	2013-02-25 T21:41:00	-	-	
757	90	Baseline	2	-1	2012-11-29 T12:00:00	-	-	
758	90	Baseline	1	-	-	2013-04-17 T13:30:00	-	
759	90	Baseline	1	-4	2012-12-06 T22:18:00	2012-12-10 T10:25:00	-	
760	90	Baseline	1	-1	2013-09-10 T19:09:00	2013-09-11 T09:40:00	-	
761	90	Baseline	2	-1	2013-09-16 T22:14:00	-	-	
762	90	Baseline	2	-1	2013-10-06 T22:28:00	-	-	
763	90	Baseline	2	1	2013-02-12 T01:17:00	-	-	
764	91	Baseline	2	-	-	-	-	
765	91	Baseline	1	-	-	2013-06-17 T09:50:00	-	
766	92	Baseline	2	1	2013-04-24	-	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
					T13:15:00			
767	92	Baseline	1	-1	2013-04-24 T13:41:00	2013-04-25 T12:00:00	-	
768	92	Baseline	1	-1	2013-05-07 T10:12:00	2013-05-08 T09:40:00	-	
769	92	Baseline	2	-6	2013-10-09 T12:29:00	-	-	
770	92	Baseline	2	-	-	-	-	
771	92	Baseline	2	-	-	-	-	
772	93	Baseline	2	1	2013-03-19 T09:01:00	-	-	
773	93	Baseline	2	1	2013-04-03 T10:55:00	-	-	
774	93	Baseline	2	1	2013-05-02 T12:00:00	-	-	
775	93	Baseline	1	1	2013-06-20 T09:40:00	2013-06-20 T13:30:00	-	
776	93	Baseline	2	1	2013-07-17 T09:18:00	-	-	
777	93	Baseline	1	1	2013-10-24 T10:54:00	2013-10-24 T13:08:00	-	
778	94	Baseline	1	-1	2013-10-17 T14:05:00	2013-10-18 T10:00:00	-	
779	94	Baseline	2	1	2013-11-07 T15:17:00	-	-	
780	95	Baseline	1	1	2013-03-26 T11:08:00	2013-03-26 T13:50:00	-	
781	95	Baseline	2	1	2013-03-14 T10:20:00	-	-	
782	95	Baseline	1	1	2013-05-14 T11:18:00	2013-05-14 T11:45:00	-	

Nr.	Zent-rums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Da-tum und Zeit	Behandlungs-beginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbe-ginn
783	95	Baseline	1	1	2013-05-15 T11:05:00	2013-05-15 T12:10:00	-	
785	95	Baseline	2	1	2013-06-12 T09:07:00	-	-	
786	95	Baseline	2	1	2013-09-03 T10:42:00	-	-	
789	95	Baseline	2	1	2013-09-12 T12:30:00	-	-	
790	95	Baseline	1	1	2013-09-11 T11:32:00	2013-09-11 T12:05:00	-	
791	95	Baseline	1	1	2013-10-11 T11:44:00	2013-10-11 T12:00:00	-	
792	96	Baseline	1	-1	2013-07-11 T12:07:00	2013-07-12 T11:50:00	-	
793	96	Baseline	2	1	2013-10-03 T09:59:00	-	-	
794	97	Baseline	2	1	2013-04-24 T10:10:00	-	-	
795	97	Baseline	1	1	2013-05-21 T12:20:00	2013-05-21 T12:45:00	-	
796	97	Baseline	2	1	2013-05-07 T11:45:00	-	-	
798	97	Baseline	2	1	2013-08-28 T12:51:00	-	-	
799	97	Baseline	1	1	2013-09-25 T12:44:00	2013-09-25 T13:30:00	-	
800	97	Baseline	2	1	2013-10-02 T13:20:00	-	-	
801	98	Baseline	2	1	2013-07-16 T10:51:00	-	-	
802	98	Baseline	1	1	2013-08-13	2013-08-13	-	

Nr.	Zentrums-ID	Visite	Behandlungs-arm 1: Nivolumab, 2: Everolimus	Studien-tag	Fragebogen Datum und Zeit	Behandlungsbeginn Datum und Zeit	Baseline Retention 1: ja, 2: nein	Differenz zwischen Zeitpunkt Fragebogen und Behandlungsbeginn
					T11:46:00	T14:00:00		
803	98	Baseline	1	1	2013-09-03 T10:23:00	2013-09-03 T13:20:00	-	

5.2 Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Datum	22.08.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Stellungnahme zu allgemeinen und spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Nivolumab ist der erste zugelassene Checkpointinhibitor in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Basis des pharmazeutischen Dossiers vom 02.05.16. Es wurden zwei Subgruppen zur Nutzungsbewertung gebildet (D1: antiangiogenetisch vorbehandelte Patienten; D2: mit Temsirolimus vorbehandelte Patienten), anhand derer der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet wurde. Die Bewertung des Zusatznutzens ist unterschiedlich zwischen pharmazeutischem Unternehmen und IQWiG.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Aktueller Stand der Therapie</p> <p>In der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms (NCC) stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Ihr Einsatz richtet sich nach der Vortherapie und wird in der aktuellen S3 Leitlinie der DKG widergegeben (Registernummer 043 - 017OL). Axitinib oder Everolimus haben eine gute Datenlage (Evidenzstärke: 1+) sowie eine starke Empfehlung (Grad: A) für ihren Einsatz in der als D1 klassifizierten Patientengruppe erhalten.</p> <p>Für die Folgebehandlung der als D2 klassifizierten Patientengruppe ist die Datenlage wesentlich schlechter. Entsprechend findet sich lediglich eine Evidenzstärke von 2 und eine kann-Empfehlung (Grad: 0) für den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) nach Versagen eines mTOR-Inhibitors in der Leitlinie, ohne Spezifizierung einer bestimmten Substanz.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Everolimus – Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib – Interferon alpha-2a, Aldesleukin <p>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</p>

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die D1 Gruppe wurde Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Einschätzung deckt sich mit den geltenden Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie, auch wenn im klinischen Alltag mit Axitinib noch eine weitere Option nach Versagen von Sunitinib zur Verfügung steht.</p> <p>Für die Patientengruppe D2 wurde Sunitinib als Vergleichstherapie festgelegt, was zwar im wesentlichen als Option innerhalb der S3 Leitlinie abgebildet wird, jedoch auf einer schwachen Datenlage beruht. In der S3 Leitlinie wurde vor diesem Hintergrund keine Empfehlung zu einer spezifischen Substanz gegeben.</p>	<p>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.</p> <p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Für diese Therapiesituation wird daher keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.</p>

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen dar.</p> <p>Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.</p> <p>Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Mit Cabozantinib (Cabometyx®) und Lenvatinib (Kisplyx®) sind vor kurzem neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p>

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in entsprechende Patientengruppen zu unterteilen.</p> <p>Bei mit Temezirolimus vorbehandelten Patienten wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3, zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie) handelt. Für diese Patienten liegen Leitlinienempfehlungen für Sunitinib vor. Weitere Wirkstoffe sind für diese Therapiesituation in Deutschland nicht zugelassen.</p> <p>In den Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren wird zum Ausdruck gebracht, dass Temezirolimus in der klinischen Praxis wenig eingesetzt wird und heutzutage einen nur noch geringen Stellenwert habe, weshalb es sich um eine sehr kleine Subgruppe mit mutmaßlich geringer Relevanz in der Versorgungsrealität handeln könnte. Jedoch wird Temezirolimus in den Leitlinien nach wie vor als Therapieoption für die Erstlinientherapie von Patienten mit einer ungünstigen Prognose einhellig empfohlen. Zudem wurde das Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht auf Patienten nur mit einer antiangiogenetischen Vortherapie eingeschränkt, was die EMA (<i>European Medicines Agency</i>) im EPAR (<i>European Public Assessment Report</i>) auch konkret adressiert und dabei weitere Vortherapien, neben der antiangiogenetischen Vortherapie, in die Zulassung von Nivolumab explizit einschließt.¹¹ Hinsichtlich der Anzahl der mit Temezirolimus vortherapierten Patienten hat der pharmazeuti-</p>

¹¹ European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo. 25. Januar 2016

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sche Unternehmer im vorliegenden Dossier eine Patientenzahl ermittelt, die bei ca. 8 % der Gesamtpopulation liegt.</p> <p>Zusammengenommen wird daher bei den Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus von einer Subgruppe mit Versorgungsrelevanz ausgegangen, wenngleich der Stellenwert von Temsirolimus in den zurückliegenden Jahren abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, die Verwendung von Temsirolimus wahrscheinlich tendenziell rückläufig sein wird.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p>Lebensqualität</p> <p>Die Lebensqualität der Patienten wurde mittels FKSI-DRS und EQ-5D-VAS untersucht. Beide Instrumente sind zur Erfassung von Symptomatik bzw. Gesundheitszustand etabliert und konnten einen Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab zeigen.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS erhoben, der aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom besteht.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird als Auswertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen, welche auch die primäre Analyse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers darstellt. Hierbei wird als Responsekriterium eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn verwendet.</p>

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Nivolumab-Gruppe.</p> <p>In Modul 4 des Dossiers lagen im Vergleich zum Studienbericht diskrepante Angaben zur Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vor, was in der Dossierbewertung des IQWiG als Kritikpunkt adressiert worden war. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen vorgelegt, mit denen sich diese Diskrepanz aufgeklärt hat.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (<i>Minimal important Difference</i>) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse mit dem oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.</p> <p>Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es liegen keine geeigneten Endpunkte für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daher können keine Aussagen zum Nutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus bezüglich der gesundheitsbezogenen</p>

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität getroffen werden.
<p>Toxizitäten</p> <p>Die Therapie mit Nivolumab ist mit einer geringeren Rate an therapieassoziierten Grad 3/4 unerwünschten Ereignissen (UE) assoziiert als die Behandlung mit Everolimus (19% vs. 37%). Aber auch die Zeit bis zum UE ist unter Nivolumab günstiger im Vergleich zu Everolimus: für jegliches UE: 0,80 [95 %-KI: 0,69; 0,92], p = 0,0011, UE Grad 3-4: 0,64 [95 %-KI: 0,53; 0,76], p < 0,0001, Therapieabbruch wegen UE: 0,51 [95 %-KI: 0,36; 0,74], p = 0,0002.</p> <p>Subgruppen</p> <p>In der Checkmate025 Studie war das Gesamtüberleben der Patienten der primäre Endpunkt. In den meisten Subgruppen findet sich ein ähnlicher Trend für den Punktschätzer zugunsten von Nivolumab. Durch die Größe der Subgruppen findet sich allerdings das obere Konfidenzintervall oberhalb der Hazard Ratio von 1, was damit keine Signifikanz erreicht. Eine Effektmodulation wurde für Patienten mit unterschiedlichem Risiko gefunden. Bei der Anwendung des MSKCC Risikoscores konnte für Patienten mit hohem Risiko ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Nivolumab belegt werden, während die Gruppen mit günstigem oder intermediärem Risiko zwar einen Trend aufwiesen, der jedoch nicht signifikant war. Entsprechend konnte ein Zusatznutzen für die hohe Risikogruppe belegt werden, während die günstige/intermediäre Patientengruppe ohne Hinweis für einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben bewertet wurde.</p> <p>Die Analyse von Subgruppen ist sicherlich klinisch interessant, allerdings unterliegen diese Analysen deutlichen Limitationen. Das Verzerrungsrisiko ist</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat, sowohl unter der Behandlung mit Nivolumab als auch unter der Behandlung mit Everolimus. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 48,5 % und in der Everolimus-Gruppe bei 47,4 % der Patienten auf. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3-4), war in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen, jedoch weniger Patienten in der Nivolumab-Gruppe als in der Everolimus-Gruppe (60,6 versus 67,0 %). Zudem zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab und somit eine Verringerung</p>

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hoch, so dass die Interpretation der Daten sachgerecht und mit der gebotenen Vorsicht erfolgen sollte.</p> <p>Zur Einschätzung des Patientenrisikos konnte sich in den letzten Jahren der IMDC Score (sogenannter Heng Score) etablieren. Im Vergleich mit dem älteren MSKCC Score bietet der neuere IMDC Score eine Verbesserung der Vorhersagekraft (<i>Heng et al. (2009) Journal of Clinical Oncology, 27(34), 5794–5799</i>). In einer externen Validierung konnte der Score etabliert werden und zeigte, dass in 14% der Patienten mittels IMDC eine höhere Risikogruppierung erfolgte und das insgesamt eine 10%-ige Verbesserung der Prädiktion erreicht werden konnte (<i>Heng et al. (2013). Lancet Oncology, 14(2), 141–148</i>). Damit zeigt sich, dass der IMDC Score das geeignetere Instrument für die Risikogruppierung von NCC Patienten ist.</p> <p>Betrachtet man vor diesem Hintergrund die Subgruppenanalyse, so zeigt sich, dass es keinen Hinweis auf Interaktion zwischen der Risikoklassifizierung nach IMDC und dem Gesamtüberleben gibt ($p=0,5794$) (Nutzendossier Modul 4). Darauf basierend wäre ein stärkerer Effekt auf das Gesamtüberleben durch den höheren Anteil der Risikopatienten erwartet, so dass damit die für MSKCC gefundenen Effektmodulationen als zufällig zu bewerten sind.</p>	<p>von schweren unerwünschte Ereignisse versus Everolimus.</p> <p>In der Nivolumab-Gruppe haben zudem statistisch signifikant weniger Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p> <p>Als „spezifische unerwünschte Ereignisse“ wurden die Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen betrachtet, die zum einen für die eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind; in diesem Fall Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis, und zum anderen in der Studie häufig auftraten mit einem bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. In einer rein qualitativen Betrachtung auf Basis von Gesamtraten zeigen sich Vorteile für Nivolumab bei Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis. Hinsichtlich der Gesamtraten zu Arthralgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgien kann ein Nachteil für Nivolumab nicht ausgeschlossen werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der längeren Beobachtungszeit in der Nivolumab-Gruppe von einer Verzerrung zuungunsten von Nivolumab ausgegangen werden kann.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nivolumab.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Ver-</p>

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>längerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio: 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,002). Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,0 Monate gegenüber 19,6 Monaten in der Everolimus-Gruppe, womit unter Nivolumab eine Verlängerung der Überlebenszeit von 5,4 Monaten im Median erzielt worden ist.</p> <p>In der Subgruppenanalyse zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Score) vor. Mit diesem Score (Synonym: Motzer-Score) wird anhand von definierten Risikofaktoren die Prognose der Patienten eingestuft: günstig vs. intermediär vs. ungünstig. In der Studie wurde die überarbeitete, auf drei Prognosefaktoren gekürzte Version des Motzer-Scores herangezogen, die anhand von Patienten unter Zweitlinientherapie validiert wurde.^{12,13}</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score liegt eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit für die Behandlung mit Nivolumab von 7,5 Monaten im Median vor (15,34 versus 7,85 Monate im Median, Hazard Ratio: 0,48 [0,32; 0,70], p-Wert < 0,001). Dagegen zeigt sich in den Subgruppen der Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score als auch in der metaanalytisch zusammengefassten Subgruppe günstiger / intermediärer MSKCC-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wenngleich hieraus ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte von Nivolumab auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score abgeleitet werden kann, wird in der vorliegenden Bewertung von einer entsprechend getrennten Aussage zum Zusatznutzen</p>

¹² Motzer RJ. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.

¹³ Motzer RJ et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:454-63.

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abgesehen. Diese Bewertungsentscheidung basiert auf den folgend dargelegten Erwägungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In der Studie CA209-025 wurden neben dem MSKCC-Score auch die Heng-Kriterien als weiterer Prognosescore herangezogen. Bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren wird den Heng-Kriterien eine stärkere Aussagekraft gegenüber dem MSKCC-Score beigemessen und die Heng-Kriterien werden auch bevorzugt für Einstufung der Prognose der Patienten verwendet. In der Subgruppenanalyse auf Basis der Heng-Kriterien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zeigt sich, im Gegensatz zum MSKCC-Score, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. 2. Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich keine entsprechende Effektmodifikation in Abhängigkeit vom MSKCC-Score, insbesondere auch nicht bei den weiteren Endpunkten mit statistisch signifikanten positiven Effekten von Nivolumab
<p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Aufgrund der gegebenen Limitierungen der Subgruppenanalysen, sollte die Nutzenbewertung anhand der Gesamtpopulation erfolgen, die aufgrund der beschriebenen Therapieeffekte als erheblich einzustufen ist.</p> <p>Hinsichtlich der in der Fragestellung definierten Patientengruppen halten wir folgende Interpretation für adäquat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der D1 Gruppe findet sich ein erheblicher Zusatznutzen für Nivolumab, die sich klinisch auf eine Verbesserung des Überlebens gründet. - Die D2 Gruppe besteht definitionsgemäß aus Patienten mit einem hohen Risiko. Auch wenn diese Vortherapie nicht in der Studie untersucht wurde, zeigt die Subgruppenanalyse der Checkmate025 Studie 	

Stellungnehmer: Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom (IAG-N), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gerade für dieses Risiko eine besonders gute Wirksamkeit von Nivolumab. Insofern halten wir den Zusatznutzen in dieser Gruppe für nicht quantifizierbar.</p> <p>Die Stellungnahme wurde in Kooperation mit der AUO, AIO und IAG-N erarbeitet.</p> <p>Prof. Viktor Grünwald Prof. Thomas Steiner Prof. Jürgen Gschwend</p>	

Literaturverzeichnis

keine Literaturangaben

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

Datum	22.08.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Stellungnahme zu allgemeinen und spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none">1. Zusammenfassung^{[L][SEP]}2. Einleitung^{[L][SEP]}3. Stand des Wissens^{[L][SEP]}4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Nivolumab BMS)<ol style="list-style-type: none">4.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie4.2 Studien^{[L][SEP]}4.3 Endpunkte<ol style="list-style-type: none">4.3.1 Überlebenszeit4.3.2 Morbidität<ol style="list-style-type: none">4.3.2.1 Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate4.3.2.2 Lebensqualität/Patient reported outcomes4.3.3 Nebenwirkung4.4 Bericht des IQWiG5. Ausmaß des Zusatznutzens6. Literatur	
<p>Zusammenfassung:</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab ist das erste Verfahren zur Therapie mit PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Nierenzellkarzinom. Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweck-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>mäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer (pU) und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1 Bewertung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p>						
Subgruppen	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	zusätzliche Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
nach antian- gio- genetischer Vortherapie	Everolim us	Erheblich	Beleg	Günsti- ger/ in- termediä- rer MSKCC- Score Ungünsti- ger MSKCC- Score	Be- trächt- lich Erheb- lich	Hin- weis Hin- weis

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach Vorthe- rapie mit Temsirolimus	Sunitinib	Nicht quanti- fizierbar*	An- halts- punkt	Zusatznutzen nicht belegt	
<p>* Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientengruppen gleichermaßen</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab führt im Vergleich zu Everolimus zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Überlebenszeit sowie der Remissionsrate. Die progressionsfreie Überlebenszeit ist mit Nivolumab und Everolimus vergleichbar. • Die im IQWiG Bericht vorgeschlagene Subgruppenbildung für den Endpunkt Gesamtüberleben nach MSKCC-Score (für vortherapierte Patienten) ist bei vortherapierten Patienten nicht validiert und im klinischen Alltag nicht relevant. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Nivolumab ist niedrig, der Unterschied zu Everolimus klinisch relevant. • Die im IQWiG Bericht vorgeschlagene Subgruppenbildung nach Geschlecht für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) ist nicht sinnvoll. Eine biologische Rationale für diese Subgruppenbildung ist nicht erkennbar; eine Einteilung allein aufgrund 					

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von statistischen (Zufalls-) Befunden sollte ohne biologische Rationale nicht erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Daten der zulassungsrelevanten Studie für Nivolumab (CheckMate 025) legen nahe, dass die Therapie mit Nivolumab mit einer besseren Lebensqualität als Everolimus vergesellschaftet ist. Dieser Endpunkt ist unter anderem auf Grund des offenen Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungsrisiko behaftet. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Nierenzellkarzinom macht zwischen 2 und 3 Prozent aller Karzinome in Europa und den USA aus. Im Jahr 2012 wurden ca. 84.400 Nierenzellkarzinome neu diagnostiziert und 34.700 Nierenzellkarzinom bedingte Todesfälle in der Europäischen Union registriert [1].</p> <p>Das Robert Koch-Institut geht von insgesamt 16.500 neudiagnostizierten Nierenzellkarzinomen in Deutschland aus; obwohl etwas 3/4 aller Tumoren in relativ frühen Stadien (T1 und T2) diagnostiziert werden, versterben nahezu 1/3 der Patienten mit der Diagnose eines Nierenzellkarzinoms. Männer sind 1,7 mal häufiger von diesem Tumor betroffen als Frauen. Das Nierenzellkarzinom liegt bei Männern auf Rang 6 und bei Frauen auf Rang 10 aller Krebsneuerkrankungen (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) in Deutschland. Bei den Überlebensraten befindet sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied; die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76 % bei Männern und 78 % bei den Frauen [2].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>In der Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist vor allem die sogenannte „targeted Therapie“ von Bedeutung. Dagegen spielen die Chemotherapie, die Hormontherapie, die alleinige unspezifische Immuntherapie mit subkutanem Interferon oder Interleukin-2 sowie die Chemoimmuntherapie heute keine Rolle mehr. Lediglich die hochdosierte intravenöse Interleukin-2 Gabe für Patienten mit oligometastatischem Befall und sehr gutem Allgemeinzustand stellt eine alternative Therapieoption dar, die nur in Ausnahmefällen und praktisch ausschließlich in spezialisierten Zentren zum Einsatz kommt [3].</p> <p>Für die sog. zielgerichtete Therapie kommen Hemmstoffe der Angiogenese (VEGFR-TKI) und mTOR-Inhibitoren zum Einsatz. Aktuell (Stand August 2016) sind insgesamt 5 VEGFR-TKI und zwei mTOR-Inhibitoren zur Systemtherapie zugelassen. Die unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) entwickelte S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms gibt evidenzbasierte und interdisziplinär konsenterte Empfehlungen zum Einsatz der genannten Substanzen. Eine Zusammenfassung der Systemtherapieoptionen in der Erstlinie gemäß Risikoprofil zeigt Tabelle 2. Dabei wird zur Risikostratifizierung die Verwendung der IMDC-Kriterien (der s. g. Heng-Score) empfohlen; dieser wurde bei Patienten ermittelt, die mit Tyrosinkinase-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
<p>Inhibitoren behandelt wurden (im Gegensatz zum MSKCC-Erstlinienscore, der aus dem Zeitalter der unspezifischen Immuntherapie stammt) [3].</p> <p>Die Wahl der Zweilinientherapie richtet sich - <i>unabhängig von den Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe</i> - nach der in der Erstlinie eingesetzten Substanz. Nach Temsirolimus in der Erstlinie ist formal keine weitere Therapie durch randomisierte kontrollierte Studien gesichert; laut S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom wird jedoch eine Folgetherapie mit einem VEGFR-TKI empfohlen. Dabei wird aufgrund der Daten der RECORD-3-Studie die vom GBA als zweckmäßige Vergleichstherapie nach Temsirolimus bestimmte Therapie mit Sunitinib unterstützt [3].</p> <p><i>Tabelle 2: Systemtherapieoption gemäß Heng-Risikoprofil in der Erstlinientherapie (lt. S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom) [3]</i></p> <table border="1" data-bbox="152 1046 1205 1313"> <thead> <tr> <th>Therapielinie</th> <th>Risikoprofil</th> <th>Standard</th> <th>Option</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Erstlinie</td> <td>Gut/intermediär</td> <td>Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib</td> <td>hochdosiertes IL-2</td> </tr> <tr> <td>ungünstig</td> <td>Temsirolimus</td> <td>Pazopanib Sunitinib</td> </tr> </tbody> </table>	Therapielinie	Risikoprofil	Standard	Option	Erstlinie	Gut/intermediär	Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib	hochdosiertes IL-2	ungünstig	Temsirolimus	Pazopanib Sunitinib	
Therapielinie	Risikoprofil	Standard	Option									
Erstlinie	Gut/intermediär	Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib	hochdosiertes IL-2									
	ungünstig	Temsirolimus	Pazopanib Sunitinib									

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Leitlinie gibt keine Empfehlung für eine spezifische Sequenz aus VEGFR-TKIs bzw. mTOR Inhibitoren. Die Substanz Nivolumab ist in der derzeit gültigen Fassung der S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom noch nicht berücksichtigt. Nivolumab gehört zu einer neuen Gruppe von Medikamenten, den so genannten Immuncheckpoint Inhibitoren. Letztere dienen der (Auto-) Regulation des körpereigenen Immunsystems. Tumorzellen exprimieren spezifische Antigene, die sich von normalen Zellen unterscheiden und zu einem Ziel des Immunsystems werden lassen. Veränderungen des Tumors, z. B. Modifikationen der Antigenexpression oder die Ausschüttung von immunsuppressiven Faktoren in der Mikroumgebung des Tumors führen dazu, dass der Tumor der Immunüberwachung (so genannte „Immunosurveillance“) und damit der Zerstörung durch das Immunsystem entgehen kann. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Antikörper entwickelt, die aktivierend oder hemmend an bestimmten Immuncheckpoints eingreifen und so zu einer (Re-) Aktivierung des Immunsystems gegen den Tumor führen. Neben Antikörpern gegen den CTLA-4 Signalweg (z.B. Ipilimumab) spielen in jüngster Zeit vor allem die Inhibitoren des PD-1/PD-L1 Immuncheckpoints bei verschiedenen Tumoren eine Rolle. Nivolumab ist derzeit beim Melanom, dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Nierenzellkarzinom zugelassen [4].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</p> <p><i>4.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p>Der G-BA hat Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit antiangiogenetischer Vortherapie und Sutent für Patienten mit Temsirolimus Vorbehandlung festgelegt. Als weitere Substanzen kommen (laut S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom) Axitinib nach Vorbehandlung mit Sunitinib sowie Axitinib, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib nach Vorbehandlung mit Temsirolimus in Betracht [3].</p> <p><i>4.2 Studien</i></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die CheckMate 025 Studie. Es handelt sich um eine randomisierte, offene Phase-3-Studie in der Nivolumab mit Everolimus bei Patienten mit angioantigenetischer Vortherapie verglichen wurde. Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben. Die Studie wurde u. a. in Europa unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Ergebnisse wurden im New England Journal of Medicine im September 2015 publiziert [5].</p>	<p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Everolimus – Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib – Interferon alpha-2a, Aldesleukin <p>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.</p> <p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4.3 Endpunkte</p> <p>4.3.1 Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit Nierenzellkarzinom. Eine geplante Interimsanalyse nach 70 % der für die finale Analyse erforderlichen Ereignisse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab für das Gesamtüberleben, sodass die Studie vorzeitig beendet wurde. Bis zu diesem Datenschnitt, der Grundlage des Dossiers des pU ist, war kein Therapiewechsel zwischen den Behandlungsarmen erlaubt.</p> <p>Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit 25,0 Monaten unter Nivolumab vs. 19,6 Monaten im Everolimusarm klinisch relevant und statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,73; p = 0,002).</p> <p>4.3.2 Morbidität</p> <p>4.3.2.1 Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Es fand sich kein Unterschied im progressionsfreiem Überleben (medianes PFS 4,6 vs. 4,4 Monate). Die objektive Ansprechrquote betrug unter Nivolumab 25 % gegenüber 5 % bei Everolimus.</p>	<p>März 2013</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Für diese Therapiesituation wird daher keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.</p> <p>Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4.3.2.2 Lebensqualität/Patient Reported Outcomes</p> <p>Patient Reported Outcomes wurden mittels einem Nierenzellkarzinom-spezifischen Symptomindex (FKSI-DRS), des Fragebogens EQ-5D und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) erfasst. Die umfangreichen Daten zu diesen Analysen sind in einer separaten, hochrangigen Publikation dargestellt. Hier ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zu Gunsten von Nivolumab. Die Daten sind allerdings aufgrund des offenen Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungsrisiko behaftet [6].</p> <p>4.3.3 Nebenwirkungen</p> <p>Behandlungsassoziierte höhergradige Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3 und 4) traten unter Nivolumab bei 19 % der Patienten gegenüber 37 % der Patienten im Everolimusarm auf. Die häufigsten behandlungsassoziierten Nebenwirkungen unter Nivolumab waren Fatigue (33 %), Übelkeit (14 %) und Juckreiz (14 %); bei den Grad 3-4 Nebenwirkungen war unter Nivolumab Fatigue mit 2 % am häufigsten.</p> <p>Die Rate an Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen war mit 8 % gegenüber 13 % im Nivolumab-Arm (trotz längerer Behandlungsdauer unter Nivolumab) deutlich geringer. Mit Ausnahme von Pruritus (14 vs. 10 %) traten alle sehr häufigen Nebenwirkungen häufiger unter Everolimus auf</p>	<p>mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.</p> <p>Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Mit Cabozantinib (Cabometyx®) und Lenvatinib (Kisplyx®) sind vor kurzem neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in entsprechende Patientengruppen zu unterteilen.</p> <p>Bei mit Temsirolimus vorbehandelten Patienten wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3, zum Zeitpunkt der Erstlinienthe-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[5].</p> <p><i>4.4 Bericht des IQWiG</i></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Subgruppe mit Temezirolimus Vortherapie liegen (gemäß IQWiG-Bericht) keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib vor. Dagegen geht die EMA davon aus, dass die Art der Vorbehandlung keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des neuen Wirkmechanismus der Checkpoint-Blockade der Immuntherapie mit Nivolumab hat (2.4.3, S. 47, [7]). Dieser Ansicht, dass die Wirksamkeit von Nivolumab in erster Linie von der Art des Tumors (hier: Nierenzellkarzinom), nicht aber von der Art der Vortherapie abhängig ist, schließen sich die Vertreter der DGU an.</p> <p>Bezüglich des primären Studienendpunktes Gesamtüberleben stellt das IQWiG eine Effektmodifikation durch den MSKCC-Risikoscore fest. Die daraus resultierende Betrachtung dieses Endpunktes in Subgruppen</p>	<p>rapie) handelt. Für diese Patienten liegen Leitlinienempfehlungen für Sunitinib vor. Weitere Wirkstoffe sind für diese Therapiesituation in Deutschland nicht zugelassen.</p> <p>In den Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren wird zum Ausdruck gebracht, dass Temezirolimus in der klinischen Praxis wenig eingesetzt wird und heutzutage einen nur noch geringen Stellenwert habe, weshalb es sich um eine sehr kleine Subgruppe mit mutmaßlich geringer Relevanz in der Versorgungsrealität handeln könnte. Jedoch wird Temezirolimus in den Leitlinien nach wie vor als Therapieoption für die Erstlinientherapie von Patienten mit einer ungünstigen Prognose einhellig empfohlen. Zudem wurde das Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht auf Patienten nur mit einer antiangiogenetischen Vortherapie eingeschränkt, was die EMA (<i>European Medicines Agency</i>) im EPAR (<i>European Public Assessment Report</i>) auch konkret adressiert und dabei weitere Vortherapien, neben der antiangiogenetischen Vortherapie, in die Zulassung von Nivolumab explizit einschließt.¹⁴ Hinsichtlich der Anzahl der mit Temezirolimus vortherapierten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Dossier eine Patientenzahl ermittelt, die bei ca. 8 % der Gesamtpopulation liegt.</p> <p>Zusammengenommen wird daher bei den Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus von einer Subgruppe mit Versor-</p>

¹⁴ European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo. 25. Januar 2016

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ergibt für die metaanalytisch zusammengefasste Kategorie günstige/intermediäre Prognose keinen Anhalt für einen Zusatznutzen, für Patienten mit ungünstigem Prognosescore einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.</p> <p>Demgegenüber spielt die Einteilung in Risikogruppen für die Therapiewahl bei vorbehandelten Patienten gemäß S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom keine Rolle. Der in der Studie verwendete MSKCC-Risikoscore (für vorbehandelte Patienten) wird ebenfalls nicht empfohlen und spielt im klinischen Alltag keine Rolle.</p> <p>Die verschiedenen Risiko- bzw. Prognosescores sind in der Leitlinie ausführlich diskutiert. Für die Therapieentscheidung in der Erstlinie wird dabei der sogenannte IMDC-Score empfohlen. Dieser wurde (im Gegensatz zu den MSKCC-Scores) an Patienten mit Tyrosinkinase-Inhibitor Therapie ermittelt und ist auch für Patienten nach Vortherapie validiert. Wie im Modul 4 D des pU (Tabelle 4-39, Seite 130 ff) ausgeführt, findet sich keine Effektmodifikation durch den IMDC-Risikoscore (Heng-Kriterien) bezüglich des Gesamtüberlebens [8].</p> <p>Die rein statistisch-methodische Identifikation von Frauen als Subgruppe ohne Zusatznutzen bezüglich der schweren Nebenwirkungen (Grad 3-4) ist abzulehnen. Es fehlt eine wissenschaftliche Rationale für einen solchen Unterschied, so dass die Analyse nur auf die Gesamtgruppe bezogen wer-</p>	<p>gungsrelevanz ausgegangen, wenngleich der Stellenwert von Temeirolimus in den zurückliegenden Jahren abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, die Verwendung von Temeirolimus wahrscheinlich tendenziell rückläufig sein wird.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Zur Studie:</p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-025 heran, bei der es sich auch um die pivotale Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Nivolumab handelt.</p> <p>Die Studie CA209-025 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Nivolumab gegenüber Everolimus in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem Progress der Erkrankung während oder innerhalb der letzten 6 Monate nach der letzten Behandlung. In der Vortherapie hatten die Patienten bereits mindestens eine aber nicht mehr als 2 antiangiogenetische Vortherapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten, u.a. wurden in der Vortherapie eingesetzt Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den sollte.	<p>Darüber hinaus durften die Patienten mit insgesamt nicht mehr als 3 systemischen Therapien vorbehandelt gewesen sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Patienten in Studie CA209-025 befanden sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %. Die Studienteilnehmer waren mit 61 bzw. 62 Jahren jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen)¹⁵; ca. 9 % der Studienteilnehmer waren älter als 75 Jahre.</p> <p>Insgesamt wurden 821 Patienten stratifiziert nach Region, MSKCC-Prognosescore und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppe mit Nivolumab (410 Patienten) oder Everolimus (411 Patienten) randomisiert.</p> <p>Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis Juni 2015 (finaler Datenschnitt) an 146 Zentren in Ländern in Nord- und Südamerika, Australien, Europa und Asien durchgeführt. Die Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee (Datenschnitt 18.06.2015) einen statistisch signifikanten Vorteil (gemäß einem a priori definierten Niveau von $p < 0,0148$) von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte. Für Patienten aus dem Everolimus-Arm bestand anschließend die Möglichkeit, an einer optionalen Extensionsphase mit Nivolumab teilzunehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.06.2015. Diese Daten sind nicht von einem</p>

¹⁵ S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0; September 2015

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungswechsel betroffen.</p> <p><u>Zu Endpunkten</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio: 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,002). Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,0 Monate gegenüber 19,6 Monaten in der Everolimus-Gruppe, womit unter Nivolumab eine Verlängerung der Überlebenszeit von 5,4 Monaten im Median erzielt worden ist.</p> <p>In der Subgruppenanalyse zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Score) vor. Mit diesem Score (Synonym: Motzer-Score) wird anhand von definierten Risikofaktoren die Prognose der Patienten eingestuft: günstig vs. intermediär vs. ungünstig. In der Studie wurde die überarbeitete, auf drei Prognosefaktoren gekürzte Version des Motzer-Scores herangezogen, die anhand von Patienten unter Zweitlinientherapie validiert wurde.^{16,17}</p>

¹⁶ Motzer RJ. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.

¹⁷ Motzer RJ et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:454-63.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score liegt eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit für die Behandlung mit Nivolumab von 7,5 Monaten im Median vor (15,34 versus 7,85 Monate im Median, Hazard Ratio: 0,48 [0,32; 0,70], p-Wert < 0,001). Dagegen zeigt sich in den Subgruppen der Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score als auch in der metaanalytisch zusammengefassten Subgruppe günstiger / intermediärer MSKCC-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wenngleich hieraus ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte von Nivolumab auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score abgeleitet werden kann, wird in der vorliegenden Bewertung von einer entsprechend getrennten Aussage zum Zusatznutzen abgesehen. Diese Bewertungsentscheidung basiert auf den folgend dargelegten Erwägungen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. In der Studie CA209-025 wurden neben dem MSKCC-Score auch die Heng-Kriterien als weiterer Prognosenscore herangezogen. Bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren wird den Heng-Kriterien eine stärkere Aussagekraft gegenüber dem MSKCC-Score beigemessen und die Heng-Kriterien werden auch bevorzugt für Einstufung der Prognose der Patienten verwendet. In der Subgruppenanalyse auf Basis der Heng-Kriterien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zeigt sich, im Gegensatz zum MSKCC-Score, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation.2. Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich keine entsprechende Effektmodifikation in Abhängigkeit vom MSKCC-Score, insbesondere auch nicht bei den weiteren Endpunkten mit statistisch signifikanten positiven Effekten von Nivolumab.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; in der Nivolumab-Gruppe lag das PFS im Median bei 4,60 Monaten gegenüber 4,44 Monaten in der Everolimus-Gruppe (Hazard Ratio: 0,88 [0,75; 1,03], p-Wert = 0,114).</p> <p>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 Studie CA209-025 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. 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.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS erhoben, der aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom besteht.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird als Auswertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen, welche</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch die primäre Analyse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers darstellt. Hierbei wird als Responsekriterium eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn verwendet.</p> <p>Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Nivolumab-Gruppe.</p> <p>In Modul 4 des Dossiers lagen im Vergleich zum Studienbericht diskrepante Angaben zur Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vor, was in der Dossierbewertung des IQWiG als Kritikpunkt adressiert worden war. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen vorgelegt, mit denen sich diese Diskrepanz aufgeklärt hat.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (<i>Minimal important Difference</i>) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse mit dem oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.</p> <p>Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es liegen keine geeigneten Endpunkte für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daher können keine Aussagen zum Nutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen werden.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat, sowohl unter der Behandlung mit Nivolumab als auch unter der Behandlung mit Everolimus. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 48,5 % und in der Everolimus-Gruppe bei 47,4 % der Patienten auf. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3-4), war in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen, jedoch weniger Patienten in der Nivolumab-Gruppe als in der Everolimus-Gruppe (60,6 versus 67,0 %). Zudem zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab und somit eine Verringerung von schweren unerwünschte Ereignisse versus Everolimus.</p> <p>In der Nivolumab-Gruppe haben zudem statistisch signifikant weniger Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p> <p>Als „spezifische unerwünschte Ereignisse“ wurden die Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen betrachtet, die zum einen für die eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind; in diesem Fall Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis, und zum anderen in der Studie häufig auftraten mit einem bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. In einer rein qualitativen Betrachtung auf Basis von Gesamtraten zeigen sich Vorteile für Nivolumab bei Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis. Hinsichtlich der Gesamtraten zu Arthralgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgien kann ein Nachteil für Nivolumab nicht ausgeschlossen werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der längeren Beobachtungszeit in der Nivolumab-Gruppe von einer Verzerrung zuungunsten von Nivolumab ausgegangen werden kann.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nivolumab.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Mit Nivolumab ist der erste Inhibitor des PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoints, und damit eines neuen Wirkprinzips beim Nierenzellkarzinom verfügbar. Nivolumab führt zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Everolimus.</p> <p>Everolimus zeichnet sich unter den beim Nierenzellkarzinom bisher eingesetzten Substanzen durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus; dennoch sind schwere behandlungsassoziierte Nebenwirkungen unter Nivolumab deutlich seltener als unter Everolimus. Dies ist auch an einer Verbesserung von „Patient Reported Outcomes“ unter Nivolumab nachvollziehbar.</p> <p>Prof. Dr. K. Miller Präsident</p> <p>Prof. Dr. O. Hakenberg Generalsekretär</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie liegen aus der Studie CA209-025 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) vor.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass mit der Behandlung mit Nivolumab gegenüber Everolimus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine deutliche Verbesserung mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird. Zudem zeigen die Ergebnisse zur Morbidität einen positiven Effekt von Nivolumab auf die in der Studie erhobene krankheitsbedingte Symptomatik sowie auf den Gesundheitszustand. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen geeignete Daten. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf, insbesondere eine Verringerung bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aufgrund des Ausmaßes der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens und in Anbetracht weiterer positiver Effekte auf die Morbidität und bei den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, offenen Vergleich direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität ist insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Zudem wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.</p> <p>Unter Berücksichtigung, dass insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird und eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wird das hohe Verzerrungspotenzial bei den oben genannten Endpunkten in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>2) <u>Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus</u></p> <p>Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie mit Temsirolimus ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sunitinib) liegen keine Daten vor.</p> <p>Der aus den Stellungnahmen hervorgehende Einwand, dass die Ergebnisse zu Nivolumab im direkten Vergleich zu Everolimus auf die Therapiesituation nach Vortherapie mit Temsirolimus übertragbar seien, ist insofern für die Bewertung nicht maßgeblich, da diese Ergebnisse keine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ermöglichen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, 2013. 49: 1374.
2. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft^[LSEP]der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012.^[LSEP]10. Ausgabe. Berlin, 2015
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 17.08.2016)
4. Grimm M-O, Winkler Y, Fetter I, Oppel-Heuchel H. Renaissance der Immunonkologie bei urologischen Tumoren. Urologe 55 (5):621-626
5. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med., 2015, 373(19):1803-13
6. Cella D, Grünwald V, Nathan P et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol., 2016. 17(7):994-1003
7. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *CHMP Rapporteurs Joint Response Assessment report on the RSI for OPDIVO* Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 D. Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1444/2016-04-29_Modul4D_Nivolumab.pdf

5.4 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22.08.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Nierenzellkarzinom), Nr. 415, A16-24, Version: 1.0, Stand: 28. Juli 2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Nierenzellkarzinome machen 90 % der Nierentumore bei Erwachsenen aus, davon sind 80 % klarzellige Nierenzellkarzinome (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 76 % bei Männern und 78 % bei Frauen insgesamt relativ gut (2). Im Stadium IV fällt die relative 5-Jahres-Überlebensrate auf 14 % (3). Im Jahr 2016 werden 10.400 bösartige Neubildungen der Niere bei Männern und 6100 bei Frauen prognostiziert (1).</p> <p>Der humane Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonale Antikörper Nivolumab bindet an den Programmed-Death-1(PD-1)-Rezeptor. Dadurch wird die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 gehemmt. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist es, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit überschießende Immunreaktionen zu unterbinden. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, indem die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation und die Zytokinausschüttung und somit die Immunantwort hemmt. Nivolumab hemmt diesen Regulationsweg und potenziert damit die Tumorabwehrreaktion der T-Zellen (4).</p> <p>Nivolumab (Opdivo®) ist seit Juni 2015 als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms zugelassen(1;5;6).</p> <p>Darüber hinaus ist Nivolumab (Opdivo®) seit Oktober 2015 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen zugelassen (5).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im April 2016 wurde die Zulassung von Nivolumab dahingehend geändert, dass die Einschränkung „mit plattenepithelialer Histologie“ in der Indikation NSCLC entfernt und gleichzeitig die Zulassung um die Behandlung des <u>fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) nach Vortherapie</u> erweitert wurde (5). In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Nivolumab in der Indikation RCC beurteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, 42	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <table border="1" data-bbox="295 600 1240 858"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 600 407 676">Frage- stellung</th> <th data-bbox="407 600 824 676">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="824 600 1240 676">Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 676 407 753">1</td> <td data-bbox="407 676 824 753">Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie</td> <td data-bbox="824 676 1240 753">Everolimus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 753 407 858">2</td> <td data-bbox="407 753 824 858">Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus</td> <td data-bbox="824 753 1240 858">Sunitinib</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="295 858 1240 938">a: dargestellt ist die jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p data-bbox="295 963 1240 1385">Everolimus bewirkt in der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Sorafenib gegenüber Placebo eine moderate Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um drei Monate, eine sehr geringe Remissionsrate und keinen Vorteil für das Gesamtüberleben (7). Axitinib zeigt in der Zweitlinie nach unterschiedlicher Vorbehandlung gegenüber Sorafenib ebenfalls keine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und nur ein gering längeres PFS (8). Axitinib ist nur nach Sunitinib- oder Cytokin-Vorbehandlung zugelassen, nicht nach Pazopanib, während Everolimus auch nach einer anderen gegen Vascular-Endothelial-Growth-Factor(VEGF)-gerichteter Vortherapie zugelassen ist. Es gibt daher in der Zweitliniensituation keine befriedigende Standardbehandlung. Nach der deutschen S3-Leitlinie 2015 und der ESMO-Leitlinie 2014 gibt es in der Zweitlinientherapie des metastasierten und/oder fortgeschrittenen (klarzelligen) Nierenzellkarzinoms nur</p>	Frage- stellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus	2	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib	<p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo:</p> <p>zu 1. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Everolimus – Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib – Interferon alpha-2a, Aldesleukin <p>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.</p>
Frage- stellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a									
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus									
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei Vorbehandlung mit Zytokinen eine klare Empfehlung zu Axitinib, Sorafenib oder Pazopanib (Option auch Sunitinib). Zytokintherapien werden allerdings in diesen Leitlinien als Ersttherapie bei Nierenzellkarzinom nicht mehr empfohlen, so dass diese Empfehlungen keine Relevanz mehr haben (3;9).</p> <p>Nach anti-VEGF-Vortherapie empfehlen beide Leitlinien Everolimus, die ESMO-Leitlinie auch Axitinib (und Sorafenib als Option) (3;9).</p> <p>Nach Vortherapie mit Temezolimus nennt die ESMO-Leitlinie keine spezifischen Zweitlinientherapien, die S3-Leitlinie gibt als Option (schwache Empfehlung) ohne weitere Spezifizierung Tyrosinkinasehemmer an (3;9). Die Therapie mit Sunitinib wäre mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie somit vereinbar.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) adressiert Fragestellung 2 (Vorbehandlung mit Temezolimus) nicht und schränkt die Fragestellung 1 auf Patienten mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie ein (worunter der pU Tyrosinkinasehemmer und Antikörper gegen VEGF versteht).</p> <p>Die Festlegung der ZVT durch den G-BA ist zu ungenau und in sich nicht konsistent:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) streng genommen ist Fragestellung 2 Teil der Fragestellung 1 und (b) Fragestellung 1 hätte nach derzeitigem Kenntnisstand (und aktuellen Leitlinienempfehlungen) weiter konkretisiert werden müssen (z. B. gegen VEGF gerichtete Vortherapie). <p>Nach einer Kommentierung des IQWiG (siehe Dossierbewertung S. 42; Quelle unklar) will der G-BA in Fragestellung 1 jedoch nicht (auch) Patienten mit einer Vortherapie mit Zytokinen angesprochen wissen.</p>	<p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Für diese Therapiesituation wird daher keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit diesen Einschränkungen sind Everolimus für Fragestellung 1 und Sunitinib für Fragestellung 2 akzeptable ZVT und der pU wählt für Fragestellung 1 eine korrekte ZVT.</p>	<p>Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.</p> <p>Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.</p> <p>Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Ver-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Mit Cabozantinib (Cabometyx®) und Lenvatinib (Kisplyx®) sind vor kurzem neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in entsprechende Patientengruppen zu unterteilen.</p> <p>Bei mit Temsirolimus vorbehandelten Patienten wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3, zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie) handelt. Für diese Patienten liegen Leitlinienempfehlungen für Sunitinib vor. Weitere Wirkstoffe sind für diese Therapiesituation in Deutschland nicht zugelassen.</p> <p>In den Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren wird zum Ausdruck gebracht, dass Temsirolimus in der klinischen Praxis wenig eingesetzt wird und heutzutage einen nur noch geringen Stellenwert habe, weshalb es sich um eine sehr kleine Subgruppe mit mutmaßlich geringer Relevanz in der Versorgungsrealität handeln könnte. Jedoch wird Temsirolimus in den Leitlinien nach wie vor als Therapieoption für die Erstlinientherapie von Patienten mit einer</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ungünstigen Prognose einhellig empfohlen. Zudem wurde das Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht auf Patienten nur mit einer antiangiogenetischen Vortherapie eingeschränkt, was die EMA (<i>European Medicines Agency</i>) im EPAR (<i>European Public Assessment Report</i>) auch konkret adressiert und dabei weitere Vortherapien, neben der antiangiogenetischen Vortherapie, in die Zulassung von Nivolumab explizit einschließt.¹⁸ Hinsichtlich der Anzahl der mit Temsirolimus vortherapierten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Dossier eine Patientenzahl ermittelt, die bei ca. 8 % der Gesamtpopulation liegt.</p> <p>Zusammengenommen wird daher bei den Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus von einer Subgruppe mit Versorgungsrelevanz ausgegangen, wenngleich der Stellenwert von Temsirolimus in den zurückliegenden Jahren abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, die Verwendung von Temsirolimus wahrscheinlich tendenziell rückläufig sein wird.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderli-</p>

¹⁸ European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo. 25. Januar 2016

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		chen Behandlungsspielraum nicht ein.
IQWiG Dossier- bewertung S. 13	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Es wurde nur die zulassungsrelevante Studie CA209-025 in das Verfahren eingeschlossen, eine multizentrische, multinationale, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Nivolumab gegen Everolimus (10).</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen mit mindestens einer aber nicht mehr als zwei antiangiogenetischen Vortherapien. Unter einer antiangiogenetischen Vortherapie wurde dabei die Behandlung unter anderem mit Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab verstanden. Darüber hinaus durften insgesamt nicht mehr als drei systemische Therapien verabreicht worden sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Erkrankung musste während oder nach der letzten Behandlung innerhalb der letzten sechs Monate progredient sein. Ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≥ 70 %) war Voraussetzung.</p> <p>Es erfolgte eine Stratifizierung nach Region (USA + Kanada; West-Europa und Rest der Welt), nach Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Prognosegruppe (günstig: 0 Faktoren; intermediär 1–2 Faktoren; ungünstig ab 3 von 6 Faktoren) sowie nach Anzahl der anti-VEGF Vortherapien (1 oder 2).</p> <p>Die Studiendauer war ereignisgesteuert (ursprünglich bis Erreichen von 569 To-</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-025 heran, bei der es sich auch um die pivotale Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Nivolumab handelt.</p> <p>Die Studie CA209-025 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Nivolumab gegenüber Everolimus in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem Progress der Erkrankung während oder innerhalb der letzten 6 Monate nach der letzten Behandlung. In der Vortherapie hatten die Patienten bereits mindestens eine aber nicht mehr als 2 antiangiogenetische Vortherapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten, u.a. wurden in der Vortherapie eingesetzt Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab. Darüber hinaus durften die Patienten mit insgesamt nicht mehr als 3 systemischen Therapien vorbehandelt gewesen sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Patienten in Studie CA209-025 befanden sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4D, S. 115	<p>desfällen insgesamt).</p> <p>Beobachtungsdauer (median/mittel) für Überleben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab: 18,2/17,0 Monate • Everolimus: 17,5/15,5 Monate <p>Beobachtungsdauer (median/mittel) für Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse 1: bis 30 Tage nach Behandlungsende • Hauptanalyse 2: bis 100 Tage nach Behandlungsende mit Bereinigung der Preferred Terms, die eine Progression der Behandlung darstellen könnten. <p>Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab: 3mg/kg alle 2 Wochen i. v. über (median/mittel) 5,5/8,9 Monate • Everolimus: 10mg/d p. o. über (median/mittel) 3,7/6,5 Monate <p>Die Therapie sollte solange erfolgen, bis ein klinischer Nutzen bestand (ggfs. auch bei Progress) und solange sie vertragen wurde. Ein Cross-over zwischen den Therapiearmen war nicht geplant.</p> <p>Eine geplante Interimsanalyse erfolgte nach 70 % der geplanten Endpunkte ereignisse (= 398); danach folgte der Studienabbruch (am 18.06.2015) auf Rat des Data and Safety Monitoring Board (DSMB), da eine Überlegenheit gemäß vordefiniertem Signifikanzniveau ($p < 0,0148$) gezeigt wurde.</p>	<p>einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %. Die Studienteilnehmer waren mit 61 bzw. 62 Jahren jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen)¹⁹; ca. 9 % der Studienteilnehmer waren älter als 75 Jahre.</p> <p>Insgesamt wurden 821 Patienten stratifiziert nach Region, MSKCC-Prognosescore und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppe mit Nivolumab (410 Patienten) oder Everolimus (411 Patienten) randomisiert.</p> <p>Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis Juni 2015 (finaler Datenschnitt) an 146 Zentren in Ländern in Nord- und Südamerika, Australien, Europa und Asien durchgeführt. Die Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee (Datenschnitt 18.06.2015) einen statistisch signifikanten Vorteil (gemäß einem a priori definierten Niveau von $p < 0,0148$) von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte. Für Patienten aus dem Everolimus-Arm bestand anschließend die Möglichkeit, an einer optionalen Extensionsphase mit Nivolumab teilzunehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.06.2015. Diese Daten sind nicht von einem Behandlungswechsel betroffen.</p>

¹⁹ S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0; September 2015

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 10–18, 25–26	<p><u>Kritik an der Studie</u></p> <p>Durch das offene Studiendesign besteht erhebliches Verzerrungspotential für alle in der Folge hier angesprochenen Endpunkte außer der Gesamtmortalität. (11).</p> <p>Patienten in gutem oder gering reduzierten Allgemeinzustand sind überrepräsentiert: ein Karnofsky-Index von 70 % bestand bei nur 6 %, Karnofsky-Index < 70 % bei nur 1 % der Patienten.</p> <p>Die Operationalisierung der Sicherheitsdaten durch den pU erfolgte als „Verträglichkeit“ mittels der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese Operationalisierung wurde vom IQWiG übernommen. Diese Methodologie ist jedoch nicht ausreichend für die Bewertung der Sicherheit in klinischen Studien, vor allem für Wirkstoffe bei denen aufgrund ihres Wirkmechanismus viele Nebenwirkungen erst später auftreten (z. B. immunvermittelte Nebenwirkungen bei Nivolumab). Daher wäre eine „competing risks“ Methodologie unter Mitanalyse der kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen zu fordern (12).</p> <p>Aus diesem Grund sind die im Dossier vorgelegten Sicherheitsdaten nicht ausreichend beurteilbar. Eine eventuell bessere Verträglichkeit von Nivolumab kann nicht mit der notwendigen Sicherheit aus diesen Daten abgeleitet werden, besonders da die Beobachtungsdauer hierfür zu kurz war.</p> <p>Ein grundsätzliches Problem ist die nach Befunden aus einer Vorstudie möglicherweise fehlende Dosis-Wirkungsbeziehung von Nivolumab beim RCC, eine Tatsache, die auch im EPAR erwähnt wird (1;13). Es hätte somit möglicherweise auch eine niedrigere Dosis eingesetzt werden können, was sich ohne Zweifel auch auf die Kosten auswirken würde. Da jedoch die EMA nur die hier verwendete</p>	siehe oben

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Ungünstig: 15,34 Mo vs. 7,85 Mo HR 0,48 (0,32–0,70); p < 0,001 • Beleg für Interaktion (p = 0,0248) nach Ethnie. Es profitieren nicht: <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-Weiße: Rate 42,1 % vs. 27,3 % HR 1,73 (0,87–13,48); p = 0,116 Es profitieren: <ul style="list-style-type: none"> - Weiße: Rate 45,0 % vs. 55,3 % HR 0,71 (0,58–0,87); p = 0,0012 • Beleg für Interaktion (p = 0,0106) nach Karnofsky. Es profitieren nicht: <ul style="list-style-type: none"> - 90–100 %: Rate 37,0 % vs. 39,8 % HR 0,92 (0,70–1,21); p = 0,553 Es profitieren: <ul style="list-style-type: none"> - < 90 %: Rate 60,4 % vs. 74,8 % HR 0,55 (0,41–0,74); p < 0,0001 <p>Es besteht kein Hinweis darauf, dass der PD-L1-Status einen Einfluss auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben hatte.</p> <p>Bewertung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für Patienten mit günstigem und/oder intermediärem Prognose-Score und auch für beide Gruppen zusammen findet sich zwar ein Überlebensvorteil unter Nivolumab, dies ist aber in der Subgruppenanalyse nicht signifikant. 2. Auch für Patienten mit „normalem“ Karnofsky-Index (90–100 %) ist ein Überlebensvorteil unter Nivolumab nicht gesichert, selbst wenn die HR auch hier unter 1 liegt. Zwischen den Gruppen mit günstiger/intermediärer Prog- 	<p>In der Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score liegt eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit für die Behandlung mit Nivolumab von 7,5 Monaten im Median vor (15,34 versus 7,85 Monate im Median, Hazard Ratio: 0,48 [0,32; 0,70], p-Wert < 0,001). Dagegen zeigt sich in den Subgruppen der Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score als auch in der metaanalytisch zusammengefassten Subgruppe günstiger / intermediärer MSKCC-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wenngleich hieraus ein Anhaltspunkt für Unterschiedliche Effekte von Nivolumab auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score abgeleitet werden kann, wird in der vorliegenden Bewertung von einer entsprechend getrennten Aussage zum Zusatznutzen abgesehen. Diese Bewertungsentscheidung basiert auf den folgend dargelegten Erwägungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In der Studie CA209-025 wurden neben dem MSKCC-Score auch die Heng-Kriterien als weiterer Prognosescore herangezogen. Bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren wird den Heng-Kriterien eine stärkere Aussagekraft gegenüber dem MSKCC-Score beigemessen und die Heng-Kriterien werden auch bevorzugt für Einstufung der Prognose der Patienten verwendet. In der Subgruppenanalyse auf Basis der Heng-Kriterien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zeigt sich, im Gegensatz zum MSKCC-Score, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. 2. Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich keine entsprechende Effektmodifikation in Abhängigkeit vom MSKCC-Score, insbeson-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nose und Karnofsky 90–100 % dürfte es eine größere Überschneidung geben. Sie ist aus den vorliegenden Daten zwar nicht quantifizierbar stützt aber die Annahme, dass Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit guter Prognose bzgl. des Überlebens nicht profitieren.</p> <p>3. Die Anzahl Nichtweißer war mit 68 von 821 Patienten vergleichsweise gering. Für Weiße ist der Effekt weitgehend identisch mit dem in der Gesamtgruppe. Diesem Subgruppeneffekt kommt deshalb keine größere Bedeutung zu.</p> <p>4. Für Patienten mit ungünstiger Prognose besteht eine deutliche und hochsignifikante Verlängerung des OS (median 7,5 Monate).</p> <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis Verschlechterung der Symptomatik (FKSI-DRS): 4,4 Mo vs. 1,9 Mo HR 0,64 (0,54–0,76); p < 0,001 <p>Wegen der offenen Studie besteht ein hohes Verzerrungspotenzial insbesondere für diesen Endpunkt. Zudem sind die Basisdaten für 12 % bzw. 16,5 % der Patienten nicht verfügbar, was die Unsicherheit des Ergebnisses weiter erhöht.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Änderung während Studie: +0,6 vs. –5,1 Mittelwertdifferenz 5,7 (3,8–7,7); p < 0,001; Heges'g 0,44 (0,28–0,59)</p> <p>Wegen des offenen Studiendesigns besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, insbesondere für diesen Endpunkt.</p> <p>Es bestehen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ).</p>	<p>dere auch nicht bei den weiteren Endpunkten mit statistisch signifikanten positiven Effekten von Nivolumab.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; in der Nivolumab-Gruppe lag das PFS im Median bei 4,60 Monaten gegenüber 4,44 Monaten in der Everolimus-Gruppe (Hazard Ratio: 0,88 [0,75; 1,03], p-Wert = 0,114).</p> <p>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 Studie CA209-025 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. 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.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS erhoben, der aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom be-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4D, S. 124 f., 127–128	<p>Vom pU werden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Für das Überleben ergeben sich nach Interaktionstests Belege ($p < 0,05$) für differente Effekt nach MSKCC-Prognosegruppe, Ethnie und Karnofsky sowie bei den SUE für das Merkmal Geschlecht und bei UE gesamt für Ethnie und Karnofsky.</p> <p>Das IQWiG betrachtet in seiner Dossierbewertung Subgruppeneffekte für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik (FKSI-DRS), SUE, Abbruch wegen UE sowie schwere UE (CTCAE Grad 3–4), sofern „ein Hinweis (p-Wert $> 0,05$ und $\leq 0,20$) auf eine Effektmodifikation vorliegt und zudem mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt“. Als relevant werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich, weiblich) - Alterskategorie (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Region (USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt) - MSKCC-Score (günstig, intermediär, ungünstig) - Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1, 2). <p>Dabei war die Randomisierung nach den Merkmalen Region, MSKCC-Score und Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen stratifiziert.</p> <p>Die Abhängigkeit des OS von der Expression des PD-L1 war als sekundäre Analyse prädefiniert. Die Höhe der PD-L1-Expression erwies sich nicht als prädiktiv, die Verlängerung des OS ist hiervon unabhängig.</p> <p>Die Subgruppenanalysen ergaben bei drei Merkmalen einen Interaktionsscore mit $p < 0,05$: Karnofsky-Score ($p = 0,0106$), Ethnie II weiß/nicht-weiß ($p = 0,0248$), und MSKCC-Score ($p = 0,0475$). Das IQWiG greift hiervon für die Bewertung selektiv lediglich den Prognosescore heraus, ohne dass diese Auswahl begründet</p>	<p>steht.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird als Auswertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen, welche auch die primäre Analyse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers darstellt. Hierbei wird als Responsekriterium eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn verwendet.</p> <p>Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Nivolumab-Gruppe.</p> <p>In Modul 4 des Dossiers lagen im Vergleich zum Studienbericht diskrepante Angaben zur Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vor, was in der Dossierbewertung des IQWiG als Kritikpunkt adressiert worden war. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen vorgelegt, mit denen sich diese Diskrepanz aufgeklärt hat.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (<i>Minimal important Difference</i>) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse mit dem oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des phar-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4D, S. 131–135	<p>wird. Die Subgruppenanalyse nach dem MSKCC-Prognosescore gehörte zu den prädefinierten Analysen.</p> <p>Der Interaktionstest für den MSKCC-Score ist nicht konfirmatorisch interpretierbar. Es erfolgte multiples Testen, der p-Wert für eine Interaktion ist mit 0,048 nur grenzgradig, die günstige und die intermediäre Subgruppe zeigen HRs von 0,80 bzw. 0,81, die ungünstige Prognosegruppe eine HR von 0,48. Die Effekte sind also gleichsinnig.</p> <p>Verträglichkeit (Adverse Events (AE))</p> <p>Die Gesamtrate an AEs war vergleichbar in beiden Armen (Raten 98 % vs. 97 %; Zeit bis Auftreten 0,39 vs. 0,26 Monate).</p> <p><u>Schwerwiegende AEs (Serious AEs (sAE))</u></p> <p>Das Auftreten von sAE war in beiden Therapiearmen vergleichbar.</p> <p>Zeit bis sAE: 13,44 Mo vs. 12,98 Mo HR 0,91 (0,74–1,12); p = 0,383</p> <p>Rate 48,5 % vs. 47,4 %</p> <p><u>Schwere AE (Common Terminology Criteria for AE (CTCAE) Grad 3-4)</u></p> <p>Zeit bis AE 6,93 vs. 3,68 Mo HR 0,64 (0,53–0,76); p < 0,001</p> <p>Rate 60,6 % vs. 67,0 %</p> <p>Das IQWiG hebt hier einen Hinweis auf einen Subgruppeneffekt bzgl. Geschlecht hervor (Interaktion: p = 0,120). Frauen profitieren zwar geringer und nicht signifikant; der Effekt ist aber gleichgerichtet. Der Subgruppeneffekt sollte keine Relevanz haben.</p>	<p>mazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.</p> <p>Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es liegen keine geeigneten Endpunkte für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daher können keine Aussagen zum Nutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen werden.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat, sowohl unter der Behandlung mit Nivolumab als auch</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es könnte ein Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für Nivolumab im Gesamtkollektiv bestehen.</p> <p>Bezüglich der spezifischen AEs Arthralgien, Muskelschmerzen und Skelettschmerzen könnte ein größerer Schaden für Nivolumab bestehen. Die Daten sind aber nicht abschließend interpretierbar.</p> <p>Therapieabbruch aufgrund von AE</p> <p>Zeit bis Therapieabbruch: keine Daten HR 0,51 (0,36–0,74); $p < 0,001$</p> <p>Rate 13,5 % vs. 19,1 %</p> <p>Hier hebt das IQWiG den Hinweis auf einen Subgruppeneffekt beim Merkmal „Anzahl der anti-VEGF-Therapien“ hervor ($p = 0,139$). Der erscheint aber für die Betrachtung nicht relevant, zumal hier der Vorteil für Nivolumab in beiden Subgruppen nachweisbar und nur quantitativ unterschiedlich war.</p> <p>Hier besteht ein Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für Nivolumab im Gesamtkollektiv.</p> <p>Todesfälle: Zwei therapiebedingte Todesfälle im Everolimus-Arm, keine im Nivolumab-Arm.</p> <p>Aufgrund der Methodologie sind jedoch diese Ergebnisse zur Verträglichkeit mit Unsicherheit behaftet.</p>	<p>unter der Behandlung mit Everolimus. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 48,5 % und in der Everolimus-Gruppe bei 47,4 % der Patienten auf. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3-4), war in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen, jedoch weniger Patienten in der Nivolumab-Gruppe als in der Everolimus-Gruppe (60,6 versus 67,0 %). Zudem zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab und somit eine Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen versus Everolimus.</p> <p>In der Nivolumab-Gruppe haben zudem statistisch signifikant weniger Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p> <p>Als „spezifische unerwünschte Ereignisse“ wurden die Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen betrachtet, die zum einen für die eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind; in diesem Fall Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis, und zum anderen in der Studie häufig auftraten mit einem bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungs-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. In einer rein qualitativen Betrachtung auf Basis von Gesamtraten zeigen sich Vorteile für Nivolumab bei Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis. Hinsichtlich der Gesamtraten zu Arthralgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgien kann ein Nachteil für Nivolumab nicht ausgeschlossen werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der längeren Beobachtungszeit in der Nivolumab-Gruppe von einer Verzerrung zuungunsten von Nivolumab ausgegangen werden kann.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nivolumab.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Ein Überlebensvorteil ist nur für Patienten mit ungünstiger Prognose oder Karnofsky < 90 % gesichert, wobei sich diese Kollektive wahrscheinlich wesentlich überschneiden. Deshalb besteht für diese Subgruppen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Für alle anderen Subgruppen bleibt als Vorteil ein Hinweis auf gering weniger</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie liegen aus der Studie CA209-025 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) vor.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass mit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptome und gering besseren Gesundheitszustand. Deshalb besteht für das Restkollektiv ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Es wurden keine Daten eingereicht. Somit kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden.</p>	<p>der Behandlung mit Nivolumab gegenüber Everolimus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine deutliche Verbesserung mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird. Zudem zeigen die Ergebnisse zur Morbidität einen positiven Effekt von Nivolumab auf die in der Studie erhobene krankheitsbedingte Symptomatik sowie auf den Gesundheitszustand. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen geeignete Daten. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf, insbesondere eine Verringerung bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aufgrund des Ausmaßes der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens und in Anbetracht weiterer positiver Effekte auf die Morbidität und bei den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bis-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>her nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, offenen Vergleich direkt mit der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität ist insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Zudem wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.</p> <p>Unter Berücksichtigung, dass insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird und eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wird das hohe Verzerrungspotenzial bei den oben genannten Endpunkten in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>2) <u>Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus</u></p> <p>Für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie mit Temsirolimus ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sunitinib) liegen keine Daten vor.</p> <p>Der aus den Stellungnahmen hervorgehende Einwand, dass die Ergebnisse zu Nivolumab im direkten Vergleich zu Everolimus auf die Therapiesituation nach Vortherapie mit Temsirolimus übertragbar seien, ist insofern für die Bewertung nicht maßgeblich, da diese Ergebnisse keine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ermöglichen.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten mit ungünstiger Prognose oder Karnofsky < 90 % und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die weiteren Patientengruppen.</p> <p>Fragestellung 2</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es besteht kein Beleg für einen Zusatznutzen.	

Literaturverzeichnis

European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf. EMA/CHMP/76688/2015 Procedure No. EMEA/H/C/003985/0000. Stand: 23. April 2015.

2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?__blob=publicationFile. 10. Ausgabe; Berlin, Stand: 2015.

3. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf. Langversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 043/017OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: September 2015.

4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2016.

5. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. London, 4. April 2016.

6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nivolumab, Nr. 331, A15-27, Version 1.0, Stand: 13. Oktober 2015. Berlin, 5. November 2015.

7. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256-4265.

8. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-1939.

9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii49-iii56.

10. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al.: Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-1813.

11. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.

12. Rauch G, Kieser M, Ulrich S et al.: Competing time-to-event endpoints in cardiology trials: a simulation study to illustrate the importance of an adequate statistical analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 74-80.

13. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al.: Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1430-1437.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	22. August 2016
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo® (Nierenzellkarzinom)
Stellungnahme von	<i>DGHO e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab ist nach Axitinib das zweite Verfahren zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Nivolumab wurde bereits bewertet beim metastasierten Melanom und in zwei Verfahren zur Immuntherapie von Patienten mit NSCLC. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="147 874 1417 1246"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>weitere Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">nach Vortherapie</td> <td rowspan="2">Everolimus</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2">Beleg</td> <td>MSKCC Score günstig/intermediär</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>MSKCC Score ungünstig</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>nach Vortherapie mit Temsirolimus</td> <td>Sunitinib</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Nierenzellkarzinom sind vielfältig. Als 		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nach Vortherapie	Everolimus	erheblich	Beleg	MSKCC Score günstig/intermediär	beträchtlich	Hinweis	MSKCC Score ungünstig	erheblich	Hinweis	nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt		nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																												
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																										
nach Vortherapie	Everolimus	erheblich	Beleg	MSKCC Score günstig/intermediär	beträchtlich	Hinweis																										
				MSKCC Score ungünstig	erheblich	Hinweis																										
nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt		nicht belegt	-																										

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßige Vergleichstherapie ist am besten eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie geeignet. Everolimus ist eines der möglichen Arzneimittel.</p> <ul style="list-style-type: none">• Nivolumab führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Überlebenszeit.• Nivolumab führt auch zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik und der Lebensqualität. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird nicht signifikant verlängert.• Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen ist unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Everolimus, die Rate von Therapieabbrüchen ist ebenfalls niedriger.• Die zusätzliche Subgruppenbildung im IQWiG-Bericht nach dem MSKCC-Score ist aus inhaltlichen und formalen Gründen nicht ausreichend belastbar für die frühe Nutzenbewertung:<ul style="list-style-type: none">○ Der Score beruht auf Daten zur Interferon-α-Gabe in der Erstlinientherapie. Es ist unklar, ob diese Kriterien auf die Prognose der Patienten in einer Zweitlinientherapie und auf andere Therapieformen übertragbar sind.○ Die Nachbeobachtungszeit ist für die Subgruppen „günstige Prognose“ und „intermediäre Prognose“ nicht ausreichend lang für eine abschließende Beurteilung.○ Die Zulassungsstudie war nicht darauf angelegt, einen Unterschied in Subgruppen nachzuweisen.• Der G-BA bildet eine zusätzliche Subgruppe für Patienten nach Vorbehandlung mit Temezirolimus. In Deutschland ist dies ein Teil der Patienten mit ungünstiger Prognose, entsprechend der Zulassung von Temezirolimus. Es gibt keine Hinweise, dass diese Patienten schlechter auf Nivolumab ansprechen, tendenziell sogar besser (siehe IQWiG-Bericht). In der Zulassungsstudie waren Patienten nach Temezirolimus-Vorbehandlung ausgeschlossen. Nur etwa 4% der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom sind in dieser Situation. Die separate Bewertung dieser kleinen Subgruppe ist nicht sinnvoll.	

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immuntherapie, Antiangiogenese und Inhibition des mTOR-Signalübertragungswegs sind die wirksamen Konzepte in der systemischen Therapie des Nierenzellkarzinoms. Nivolumab ist jetzt das wirksamste Arzneimittel in der Immuntherapie beim Nierenzellkarzinom. In der Zweitlinientherapie ist es wirksamer als Everolimus. Die optimale Sequenz- und/oder Kombinationstherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ist noch nicht etabliert.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Nierenzellkarzinom (früher Hypernephrom) macht etwa 85% der malignen Nierentumore aus. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.500 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 72, für Männer bei 68 Jahren. Die Inzidenz steigt bei Männern seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich an, während sie bei Frauen seit 2009 sinkt [1].</p> <p>Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76% bei Männern und 78% bei Frauen. Etwa drei Viertel aller Tumoren werden in den Stadien T1 und T2 diagnostiziert. Bis zu 50% der Nierenzellkarzinome werden zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium.</p> <p>Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist meistens palliativ. Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit. Standard bis 2006 war die Immuntherapie mit Interferon alpha oder Interleukin-2. Allerdings ist auch die Wirksamkeit dieser Immuntherapie nicht hoch, dazu mit erheblichen Nebenwirkungen belastet. Diese unbefriedigende Behandlungssituation änderte sich grundlegend in den Jahren 2006 und 2007, als die Wirksamkeit der Kinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib, des mTOR-Inhibitors Temsirolimus und des selektiven Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab in großen Phase III Studien gezeigt wurde.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom					
Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung			
		EMA		FDA	
Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X	
	Interleukin-2	X	ab Erstlinie	X	
	Nivolumab	X	ab Zweitlinie	X	
Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	X	ab Zweitlinie	X	
	Cabozantinib	Positive Empfehlung des CHMP vom 26. Juli 2016 für die Zweitlinientherapie		X	
	Lenvatinib	Positive Empfehlung des CHMP vom 26. Juli 2016 für die Zweitlinientherapie in Kombination mit Everolimus		X	
	Pazopanib	X	ab Erstlinie	X	
	Sorafenib	X	ab Zweitlinie	X	
	Sunitinib	X	ab Erstlinie	X	
mTOR-Inhibitoren	Everolimus	X	ab Zweitlinie	X	
	Temsirolimus	X	ab Erstlinie	X	
Angiogenese-Inhibitoren	Bevacizumab, mit IFN α	X	ab Erstlinie	X	

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
<p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Daten randomisierter, Standard-verändernder Studien sind in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 3: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Escudier, 2009 [2]</td> <td>nach Zytokinen</td> <td>Placebo</td> <td>Sorafenib</td> <td>903</td> <td>0 vs 2⁸ n. s.</td> <td>2,8 vs 5,5 p < 0,00001</td> <td>15,2 vs 17,8 n. s.</td> </tr> <tr> <td>Motzer, 2010 [3]</td> <td>nach Kinase-Inhibitoren, Zytokinen ± Bevacizumab</td> <td>Placebo</td> <td>Everolimus</td> <td>416</td> <td>0 vs 1,8 n. s.</td> <td>1,9 vs 4,9 p < 0,001</td> <td>14,4 vs 14,8 n. s.⁹</td> </tr> <tr> <td>Sternberg, 2013 [4]</td> <td>Erst- und Zweitlinie, klarzellig</td> <td>Placebo</td> <td>Pazopanib</td> <td>435</td> <td>3 vs 30 p < 0,001</td> <td>4,2 vs 9,2 0,46 p < 0,0001</td> <td>20,5 vs 22,9 n. s.</td> </tr> <tr> <td>Rini, 2011 [5]</td> <td>nach Sunitinib, Bevacizumab/ Interferon α, Temsirolimus oder Zytokinen</td> <td>Sorafenib</td> <td>Axitinib</td> <td>723</td> <td>9 vs 19 p = 0,0001</td> <td>4,7 vs 6,7 0,656 p < 0,0001</td> <td>19,2 vs 20,1 n. s.</td> </tr> </tbody> </table>						Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	Escudier, 2009 [2]	nach Zytokinen	Placebo	Sorafenib	903	0 vs 2 ⁸ n. s.	2,8 vs 5,5 p < 0,00001	15,2 vs 17,8 n. s.	Motzer, 2010 [3]	nach Kinase-Inhibitoren, Zytokinen ± Bevacizumab	Placebo	Everolimus	416	0 vs 1,8 n. s.	1,9 vs 4,9 p < 0,001	14,4 vs 14,8 n. s. ⁹	Sternberg, 2013 [4]	Erst- und Zweitlinie, klarzellig	Placebo	Pazopanib	435	3 vs 30 p < 0,001	4,2 vs 9,2 0,46 p < 0,0001	20,5 vs 22,9 n. s.	Rini, 2011 [5]	nach Sunitinib, Bevacizumab/ Interferon α, Temsirolimus oder Zytokinen	Sorafenib	Axitinib	723	9 vs 19 p = 0,0001	4,7 vs 6,7 0,656 p < 0,0001	19,2 vs 20,1 n. s.		
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)																																								
Escudier, 2009 [2]	nach Zytokinen	Placebo	Sorafenib	903	0 vs 2 ⁸ n. s.	2,8 vs 5,5 p < 0,00001	15,2 vs 17,8 n. s.																																								
Motzer, 2010 [3]	nach Kinase-Inhibitoren, Zytokinen ± Bevacizumab	Placebo	Everolimus	416	0 vs 1,8 n. s.	1,9 vs 4,9 p < 0,001	14,4 vs 14,8 n. s. ⁹																																								
Sternberg, 2013 [4]	Erst- und Zweitlinie, klarzellig	Placebo	Pazopanib	435	3 vs 30 p < 0,001	4,2 vs 9,2 0,46 p < 0,0001	20,5 vs 22,9 n. s.																																								
Rini, 2011 [5]	nach Sunitinib, Bevacizumab/ Interferon α, Temsirolimus oder Zytokinen	Sorafenib	Axitinib	723	9 vs 19 p = 0,0001	4,7 vs 6,7 0,656 p < 0,0001	19,2 vs 20,1 n. s.																																								

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Hutson, 2014 [6]	nach Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus	512	20 vs 20 n. s.	3,9 vs 4,3 n. s.	16,6 vs 12,3 1,31 ¹⁰ p = 0,0144		
Motzer, 2015 [7]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Nivolumab	812	5 vs 25 p < 0,001	4,4 vs 4,6 n. s.	19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002		
Choueiri, 2016 [8]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Cabozantinib	658	3 vs 17 p < 0,0001	3,7 vs 9,1 0,51 p < 0,0001	16,5 vs 21,4 0,65 p = 0,00026		

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio für Kontrolle;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA der mTOR-Inhibitor Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nachvollziehbar, aber aus klinischer Sicht nicht umfassend. Die Optionen in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms haben sich innerhalb des letzten Jahres so schnell vermehrt, dass Everolimus als ZVT nicht mehr alle Aspekte der Differenzialtherapie abbildet. Da es mehrere, gleichwertige und zugelassene Therapieoptionen für die Erstlinientherapie gibt, orientiert sich die Zweitlinientherapie im wesentlichen an der Vortherapie, dem Ansprechen, Toxizität und Komorbidität. Beste zweckmäßige Vergleichstherapie erscheint uns „Therapie nach Wahl des Arztes“ mit diesen Optionen (in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Axitinib - Everolimus - Pazopanib - Sunitinib 	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Everolimus – Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib – Interferon alpha-2a, Aldesleukin <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Temsirolimus</p> <p>Für Patienten, die mit Temsirolimus vorbehandelt waren, wurde vom G-BA der Multikinase-Inhibitor Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist zu schmal und entspricht nicht der Versorgungssituation in Deutschland. Auch in dieser Subgruppe ist „Therapie nach Wahl des Arztes“ eine besser geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	<p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Für diese Therapiesituation wird daher keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlungsoptionen dar.</p> <p>Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.</p> <p>Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Mit Cabozantinib (Cabometyx®) und Lenvatinib (Kisplyx®) sind vor</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kurzem neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in entsprechende Patientengruppen zu unterteilen.</p> <p>Bei mit Temsirolimus vorbehandelten Patienten wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3, zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie) handelt. Für diese Patienten liegen Leitlinienempfehlungen für Sunitinib vor. Weitere Wirkstoffe sind für diese Therapiesituation in Deutschland nicht zugelassen.</p> <p>In den Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren wird zum Ausdruck gebracht, dass Temsirolimus in der klinischen Praxis wenig eingesetzt wird und heutzutage einen nur noch geringen Stellenwert habe, weshalb es sich um eine sehr kleine Subgruppe mit mutmaßlich geringer Relevanz in der Versorgungsrealität handeln könnte. Jedoch wird Temsirolimus in den Leitlinien nach wie vor als Therapieoption für die Erstlinientherapie von Patienten mit einer ungünstigen Prognose einhellig empfohlen. Zudem wurde das Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht auf Patienten nur mit einer antiangiogenetischen Vortherapie eingeschränkt, was die EMA</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>(European Medicines Agency) im EPAR (European Public Assessment Report) auch konkret adressiert und dabei weitere Vortherapien, neben der antiangiogenetischen Vortherapie, in die Zulassung von Nivolumab explizit einschließt.²² Hinsichtlich der Anzahl der mit Temeirolimus vortherapierten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Dossier eine Patientenzahl ermittelt, die bei ca. 8 % der Gesamtpopulation liegt.</i></p> <p>Zusammengenommen wird daher bei den Patienten nach Vortherapie mit Temeirolimus von einer Subgruppe mit Versorgungsrelevanz ausgegangen, wenngleich der Stellenwert von Temeirolimus in den zurückliegenden Jahren abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, die Verwendung von Temeirolimus wahrscheinlich tendenziell rückläufig sein wird.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

²² European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo. 25. Januar 2016

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 025, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Nivolumab versus Everolimus. 76% der Patienten kamen aus Europa. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.</p> <p>Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Nivolumab versus Sunitinib liegen nicht vor.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-025 heran, bei der es sich auch um die pivotale Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Nivolumab handelt.</p> <p>Die Studie CA209-025 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Nivolumab gegenüber Everolimus in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem Progress der Erkrankung während oder innerhalb der letzten 6 Monate nach der letzten Behandlung. In der Vortherapie hatten die Patienten bereits mindestens eine aber nicht mehr als 2 antiangiogenetische Vortherapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten, u.a. wurden in der Vortherapie eingesetzt Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab. Darüber hinaus durften die Patienten mit insgesamt nicht mehr als 3 systemischen Therapien vorbehandelt gewesen sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Patienten in Studie CA209-025 befanden sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %. Die Studienteil-</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nehmer waren mit 61 bzw. 62 Jahren jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen)²³; ca. 9 % der Studienteilnehmer waren älter als 75 Jahre.</p> <p>Insgesamt wurden 821 Patienten stratifiziert nach Region, MSKCC-Prognosenscore und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppe mit Nivolumab (410 Patienten) oder Everolimus (411 Patienten) randomisiert.</p> <p>Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis Juni 2015 (finaler Datenschnitt) an 146 Zentren in Ländern in Nord- und Südamerika, Australien, Europa und Asien durchgeführt. Die Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee (Datenschnitt 18.06.2015) einen statistisch signifikanten Vorteil (gemäß einem a priori definierten Niveau von $p < 0,0148$) von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte. Für Patienten aus dem Everolimus-Arm bestand anschließend die Möglichkeit, an einer optionalen Extensionsphase mit Nivolumab teilzunehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.06.2015. Diese Daten sind nicht von einem Behandlungswechsel betroffen.</p>

²³ S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0; September 2015

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit 25,0 Monaten unter Nivolumab versus 19,6 Monaten im Everolimus-Arm statistisch signifikant und klinisch verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei 0,73.</p> <p>Ein Switching (Crossover) war in dieser Studie nicht vorgesehen. Die Zahl der Patienten mit systemischer Folgetherapie ist im Everolimus- deutlich höher als im Nivolumab-Arm (63,0% versus 55,4%). Insbesondere wurden verschiedene Formen der Immuntherapie öfter im Kontroll-Arm eingesetzt. Das kann einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben mit dem Ergebnis, dass der Nivolumab-Effekt unterschätzt wird.</p> <p>Der Grad der Expression von PD-L1 ist in der Zulassungsstudie nicht relevant.</p>	<p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio: 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,002). Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,0 Monate gegenüber 19,6 Monaten in der Everolimus-Gruppe, womit unter Nivolumab eine Verlängerung der Überlebenszeit von 5,4 Monaten im Median erzielt worden ist.</p> <p>In der Subgruppenanalyse zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Score) vor. Mit diesem Score (Synonym: Motzer-Score) wird anhand von definierten Risikofaktoren die Prognose der Patienten eingestuft: günstig vs. intermediär vs. ungünstig. In der Studie wurde die überarbeitete, auf drei Prognosefaktoren gekürzte Version des Motzer-Scores herangezogen, die anhand von Patienten unter Zweitlinientherapie validiert wurde.^{24,25}</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score liegt eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit für die Behandlung mit Nivolumab von 7,5 Monaten im Median vor (15,34 versus 7,85 Monate im Median, Hazard Ratio: 0,48 [0,32; 0,70], p-Wert < 0,001).</p>

²⁴ Motzer RJ. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.

²⁵ Motzer RJ et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:454-63.

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Dagegen zeigt sich in den Subgruppen der Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score als auch in der metaanalytisch zusammengefassten Subgruppe günstiger / intermediärer MSKCC-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wenngleich hieraus ein Anhaltspunkt für Unterschiedliche Effekte von Nivolumab auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score abgeleitet werden kann, wird in der vorliegenden Bewertung von einer entsprechend getrennten Aussage zum Zusatznutzen abgesehen. Diese Bewertungsentscheidung basiert auf den folgend dargelegten Erwägungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In der Studie CA209-025 wurden neben dem MSKCC-Score auch die Heng-Kriterien als weiterer Prognosescore herangezogen. Bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren wird den Heng-Kriterien eine stärkere Aussagekraft gegenüber dem MSKCC-Score beigemessen und die Heng-Kriterien werden auch bevorzugt für Einstufung der Prognose der Patienten verwendet. In der Subgruppenanalyse auf Basis der Heng-Kriterien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zeigt sich, im Gegensatz zum MSKCC-Score, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. 2. Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich keine entsprechende Effektmodifikation in Abhängigkeit vom MSKCC-Score, insbesondere auch nicht bei den weiteren Endpunkten mit statistisch signifikanten positiven Effekten von Nivolumab.

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde durch Nivolumab nicht signifikant verlängert (Median 0,2 Monate). Die Remissionsrate war im Nivolumab-Arm signifikant höher (5,4% versus 25,1%).</p>	<p>Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; in der Nivolumab-Gruppe lag das PFS im Median bei 4,60 Monaten gegenüber 4,44 Monaten in der Everolimus-Gruppe (Hazard Ratio: 0,88 [0,75; 1,03], p-Wert = 0,114).</p> <p>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 Studie CA209-025 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. 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.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Krankheitsbezogene Symptome wurden mittels des Fragebogens FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms), allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des EQ-5D-Fragebogen erhoben. Für den Summenwert des FKSI-DRS und die Symptomskalen Energie, Gewicht, Fatigue und Kurzatmigkeit zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab. Bei Auswertung des EQ-5D ergab</p>	<p><u>Symptomatik</u></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS erhoben, der aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom besteht.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird als Auswertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen, welche auch die pri-</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.</p>	<p>märe Analyse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers darstellt. Hierbei wird als Responsekriterium eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn verwendet.</p> <p>Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Nivolumab-Gruppe.</p> <p>In Modul 4 des Dossiers lagen im Vergleich zum Studienbericht diskrepante Angaben zur Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vor, was in der Dossierbewertung des IQWiG als Kritikpunkt adressiert worden war. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen vorgelegt, mit denen sich diese Diskrepanz aufgeklärt hat.</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (<i>Minimal important Difference</i>) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse mit dem oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.</p> <p>Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es liegen keine geeigneten Endpunkte für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daher können keine Aussagen zum Nutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen werden.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten seltener im Nivolumab- als im Everolimus-Arm auf (19% versus 37%). Die Rate der Therapieabbrecher aufgrund von Nebenwirkungen war im Nivolumab-Arm etwas niedriger (8% versus 13%).</p> <p>Nebenwirkungen im Grad 3/4 unter Nivolumab waren Fatigue (2%), Anämie (2%), Diarrhoe (1%), Dyspnoe (1%), Pneumonitis (1%) und Hyperglykämie (1%). Fatigue (33%), Übelkeit (4%), Pruritus (14%), Diarrhoe (12%) und Exanthem/Akne (10%) waren auch die häufigsten aller Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch.</p>	<p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat, sowohl unter der Behandlung mit Nivolumab als auch unter der Behandlung mit Everolimus. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 48,5 % und in der Everolimus-Gruppe bei 47,4 % der Patienten auf. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3-4), war in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen, jedoch weniger Patienten in der Nivolumab-Gruppe als in der Everolimus-Gruppe (60,6 versus 67,0 %). Zudem zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab und somit eine Verringerung von schweren unerwünschte Ereignisse versus Everolimus.</p> <p>In der Nivolumab-Gruppe haben zudem statistisch signifikant weniger Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p> <p>Als „spezifische unerwünschte Ereignisse“ wurden die Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen betrachtet, die zum einen für die eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind; in diesem Fall Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis, und zum anderen in der Studie häufig auftraten mit einem bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. In einer rein qualitativen Betrachtung auf Basis von Ge-</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>samtraten zeigen sich Vorteile für Nivolumab bei Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis. Hinsichtlich der Gesamtraten zu Arthralgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgien kann ein Nachteil für Nivolumab nicht ausgeschlossen werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der längeren Beobachtungszeit in der Nivolumab-Gruppe von einer Verzerrung zuungunsten von Nivolumab ausgegangen werden kann.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nivolumab.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegten Subgruppen und zweckmäßigen Vergleichstherapien. Zusätzlich identifiziert der Bericht prognostische Subgruppen nach dem MSKCC-Score (Synonym: Motzer-Score) als relevant für die Nutzenbewertung. Dieses Vorgehen ist problematisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Auswertung war zwar präspezifiziert, die Studie aber nicht zum Nachweis eines signifikanten Unterschiedes innerhalb der drei Subgruppen angelegt. Das führt u. a. dazu, dass im IQWiG-Bericht auf der Basis von nur 124 rando- 	

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>misierten Patienten in der prognostisch ungünstigen Gruppe der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen berechnet wird. Das ist keine solide Basis für eine Festlegung des Zusatznutzens.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der MSKCC-Score wurde bei chemotherapeutisch oder IFN-α-behandelten Patienten in der Erstlinientherapie entwickelt und validiert. Es ist unklar, ob diese Risikofaktoren für eine völlig anders wirkende Immuntherapie zutreffen. Es ist ebenso unklar, ob sie auch für eine Zweitlinientherapie gelten. Die Analyse des IQWiG kann hypothesengenerierend sein, ist aber nicht ausreichend für definitive Aussagen. - Aufgrund der recht kurzen Nachbeobachtungszeit liegen zu wenige Events vor, um in den Subgruppen „günstige Prognose“ und „intermediäre Prognose“ eine abschließende Bewertung vorzunehmen. 	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Immuntherapie, Antiangiogenese und Inhibition des mTOR-Signalübertragungswegs sind die wirksamen Konzepte in der systemischen Therapie des Nierenzellkarzinoms. Dafür stehen sehr unterschiedliche Arzneimittel auch in der Zweitlinientherapie zur Verfügung. Die optimale Sequenz- und/oder Kombinationstherapie ist bisher nicht etabliert.</p> <p>Nivolumab führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Überlebenszeit, zur</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie liegen aus der Studie CA209-025 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) vor.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass mit der Behandlung mit Nivolumab gegenüber Everolimus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine deutliche Verbesserung mit</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik und der Lebensqualität. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird nicht signifikant verlängert. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Everolimus, die Rate von Therapieabbrüchern ist ebenfalls niedriger.</p> <p>Unklar ist die Bedeutung der PD-L1-Expression als prädiktiver Marker. In Check-Mate 025 war die Expression von PD-L1 nicht diskriminierend für die Überlebenszeit.</p> <p>Der G-BA bildet eine eigene Subgruppe für Patienten nach Vorbehandlung mit Temozolomid. Das kann in Deutschland nur ein Teil der Patienten mit ungünstiger Prognose sein, entsprechend der Zulassung von Temozolomid. Die Vergleichstherapie mit Sunitinib entspricht nicht der Behandlungsrealität. Besser wäre auch hier eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet. Diese Subgruppe ist wenig sinnvoll.</p> <p>Die zusätzliche Subgruppenbildung im IQWiG-Bericht nach dem MSKCC-Score ist aus inhaltlichen und formalen Gründen nicht ausreichend belastbar für eine Nutzenbewertung.</p> <p>Die langfristige Positionierung von Nivolumab wird auch vom Therapieziel abhängen. Eine Kontrolle des Tumorgeschehens (progressionsfreies Überleben) wird durch die beiden neuen Arzneimittel Cabozantinib und Lenvatinib, nicht aber durch Nivolumab erreicht. Ein deutlicher Vorteil von Nivolumab liegt in der</p>	<p>einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird. Zudem zeigen die Ergebnisse zur Morbidität einen positiven Effekt von Nivolumab auf die in der Studie erhobene krankheitsbedingte Symptomatik sowie auf den Gesundheitszustand. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen geeignete Daten. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf, insbesondere eine Verringerung bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchern aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aufgrund des Ausmaßes der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens und in Anbetracht weiterer positiver Effekte auf die Morbidität und bei den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung.</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verbesserung der Lebensqualität und der geringen Nebenwirkungsrate.	<p>zung des therapierelevanten Nutzens.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, offenen Vergleich direkt mit der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität ist insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Zudem wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.</p> <p>Unter Berücksichtigung, dass insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird und eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wird das hohe Verzerrungspotenzial bei den oben genannten Endpunkten in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in</p>

Stellungnehmer: DGHO e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Escudier B et al.: Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approached in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 27:3312-3318, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.19.5511](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5511)
3. Motzer RJ et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Cancer 116:4256-4265, 2010. DOI: [DOI: 10.1002/cncr.25219](https://doi.org/10.1002/cncr.25219)
4. Sternberg CN et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 28:1061-1068, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764)
5. Rini BI et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet 387:1931-1939, 2011. DOI: [DOI:10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)
6. Hutson et al.: Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 32: 760-767, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.50.3961](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3961)
7. Motzer RJ et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 373:1803-1813, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665)
8. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 17: 917-927, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)

5.6 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	19.08.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) beim Nierenzellkarzinom, Vorgangsnummer 2016-05-01-D-230
Stellungnahme von	Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Eisai GmbH hat zum 11. Januar 2016 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie die Zulassung zentral bei der European Medicines Agency (EMA) beantragt. Mit Datum 21. Juli 2016 erteilte das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) seine Positive Opinion für Kisplyx® (Lenvatinib) (CHMP 2016).</p> <p>Nach Rücksprache mit der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist das Vorliegen der Positive Opinion für einen eigenen Wirkstoff innerhalb des Anwendungsgebietes Voraussetzung für die Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme. Dies wurde auf erneute Rückfrage nach Erhalt der Positive Opinion für Kisplyx® (Lenvatinib; in Kombination mit Everolimus) schriftlich erneut von der Geschäftsstelle bestätigt.</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Opdivo® im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Einordnung des Zusatznutzens von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie im Vergleich zu Everolimus:</u></p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie wird in Modul 3 D in Abschnitt 3.2.2 bei der Beschreibung der Behandlungszielen die folgende Aussage getroffen: „Bisher konnte allerdings kein Wirkstoff einen signifikanten Vorteil beim medianen Gesamtüberleben sowie kein Lang-</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie liegen aus der Studie CA209-025 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) vor.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass mit der Behandlung mit Nivolumab gegenüber Everolimus eine Verlängerung des Gesamt-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeitüberleben bei vorbehandelten fortgeschrittenen Patienten zeigen.“</p> <p>Auf diese Aussage wird im Modul 4 auf S. 22 und erneut auf S. 213 Bezug genommen.</p> <p>Schließlich wird unter 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß auf S. 217 in der Zusammenfassung des Zusatznutzens von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie im Vergleich zu Everolimus eine Einordnung des Zusatznutzens wie folgt vorgenommen: „Dies bedeutet einen erheblichen klinisch relevanten Nutzen für eine breite Patientenpopulation, für die keine andere Prüfsubstanz in einer RCT im fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vorbehandlung einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte.“</p> <p>Diese Aussage ist aus Sicht von Eisai nicht nachvollziehbar. Da die Module 3 und 4 des Nutzendossiers den Stand 29.04.2016 ausweisen, sollte davon ausgegangen werden können, dass die Ergebnisse der Studie von Motzer et al., online publiziert am 15. Oktober 2015 (Motzer 2015) bekannt gewesen sind, in denen der Vorteil der Kombination von Lenvatinib und Everolimus auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS) im Vergleich zu Everolimus beschrieben wurde, wie die nachfolgende Abbildung aus der Publikation eindrücklich belegt.</p>	<p>überlebens erzielt wird, die als eine deutliche Verbesserung mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird. Zudem zeigen die Ergebnisse zur Morbidität einen positiven Effekt von Nivolumab auf die in der Studie erhobene krankheitsbedingte Symptomatik sowie auf den Gesundheitszustand. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen geeignete Daten. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf, insbesondere eine Verringerung bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aufgrund des Ausmaßes der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens und in Anbetracht weiterer positiver Effekte auf die Morbidität und bei den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, offenen</p>

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

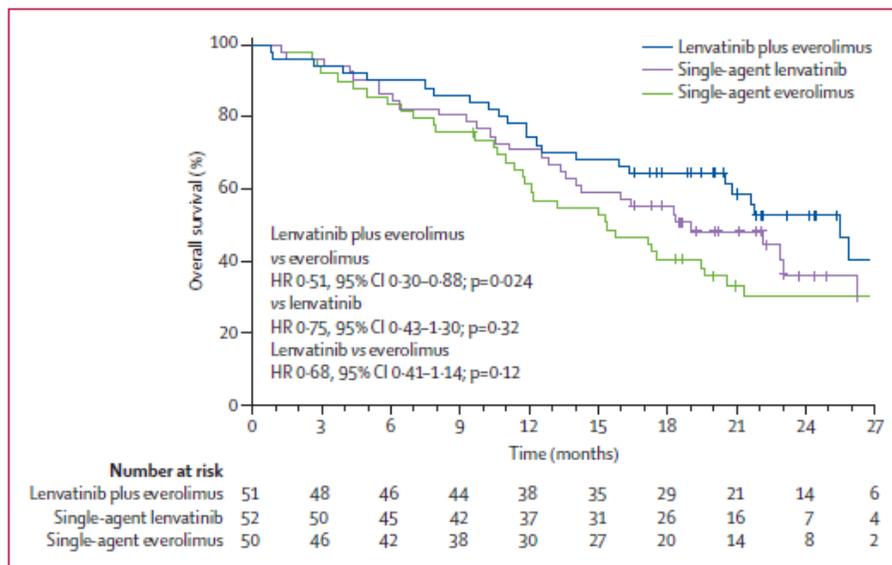


Figure 3: Kaplan-Meier estimate of updated overall survival, by treatment group
Data cutoff was Dec 10, 2014.

Quelle: (Motzer 2015)

Inzwischen sind im Übrigen auch für eine weitere Prüfsubstanz bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie positive Ergebnisse zum Endpunkt OS von Choueiri et al. publiziert worden (Choueiri 2016), womit aus Sicht von Eisai die im Dossier vorgenommene Einordnung mit Informationsstand bei Einreichung beim G-BA so nicht zutreffend war und gegenwärtig umso mehr nicht zutreffend ist.

Vergleich direkt mit der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität ist insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Zudem wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.

Unter Berücksichtigung, dass insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird und eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wird das hohe Verzerrungspotenzial bei den oben genannten Endpunkten in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 66, Z. 1-2	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Rahmen der Beurteilung der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation bemängelt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG), dass eine konkrete Neuberechnung der Obergrenze der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nicht möglich ist, da u.a. im Dossier des pharmazeutischen Unternehmens keine Angaben zur UICC-Stadienverteilung bei der Prävalenz gemacht werden.</p> <p>Grundsätzlich ist hierbei anzumerken, dass der Hersteller Bristol-Myers Squibb für die Bestimmung der inzidenten und prävalenten Fallzahlen der Patienten mit Nierenzellkarzinom Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch-Instituts (RKI) sowie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) heranzieht. Es handelt sich hierbei, auch nach Ansicht von Eisai, um die aktuell verfügbaren und validen Daten zu Inzidenz und Prävalenz des Nierenkrebses (ICD-10 C4) in Deutschland. Weder das ZfKD noch das GEKID weisen hierbei Daten zur UICC-Stadienverteilung aus. Auch andere große Krebsregister wie das Krebsregister Schleswig-Holstein und das Tumorerregister München geben keine derart spezifizierten Daten an.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Untergrenze der Patientenzahl ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund einiger Unklarheiten insbesondere bei der Bestimmung der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Unsicherheit versehen. Hinsichtlich der Obergrenze bestehen Unsicherheiten in der Vorgehensweise bei der Herleitung und es wird eine Überschätzung der Patientenzahl der Obergrenze angenommen.</p> <p><u>Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus:</u></p> <p>Nach den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie beziehungsweise auf entsprechende Stellungnahmen von der medizinischen Experten im vorliegenden Verfahren ist davon auszugehen, dass die Verwendung von Temsirolimus in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, tendenziell auch weiterhin abnehmen wird.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter diesen Umständen ist die Kritik des IQWiG für Eisai nicht nachvollziehbar. Sollte es die durch das IQWiG als fehlend bemängelten Daten in entsprechender Datenqualität für Deutschland geben, hätten diese durch das IQWiG angeführt werden müssen. Die Tatsache, dass spezifische Angaben in Deutschland nicht verfügbar sind, kann nicht dem betroffenen Hersteller angelastet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vom Hersteller in Modul 3.2 des Nutzendossiers zu Nivolumab genannte Obergrenze der Patienten mit Nierenzellkarzinom soll bei der Ermittlung der Patienten in der GKV-Zielpopulation für den Beschluss des G-BA über den Zusatznutzen zu Nivolumab beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom berücksichtigt werden.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogenen Quellen zur Ermittlung einer oberen und unteren Grenze der Anzahl der Patienten, die eine Vortherapie mit Temsirolimus erhalten haben, werden nicht als derart aussagekräftig eingeschätzt, auch angesichts des zuvor erwähnten Sachverhalts, um die Patientenzahl mit hinreichender Sicherheit bestimmen zu können. Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Basiswert von 8,3 % der Gesamtpopulation als ein möglicher maximaler Wert herangezogen.</p>
S. 67, Z. 11-13	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In seinem Bericht Nr. 415 zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Nivolumab (Nierenzellkarzinom) bemängelt das IQWiG die durch den Hersteller in Modul 3.3 des eingereichten Nutzendossiers vorgenommene Berechnung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Sunitinib. Nach Ansicht des IQWiG ist als relevante Dosierung 25 mg bis 75 mg einmal täglich anzusetzen, nicht wie durch den Hersteller angegeben eine Tagesdosis von 50 mg. Das IQWiG berechnet die Jahrestherapiekosten in seinem Bericht daraufhin basierend auf diesen Dosierungen neu.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diesem Vorgehen kann nicht gefolgt werden. Bei der durch das beratende Institut angeführten Tagesdosis handelt es sich gemäß der aktuell gültigen Fachinformation (Stand: Februar 2016) für den Wirkstoff Sunitinib (Sutent®) um eine in Abhängigkeit von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit und damit patientenindividuell möglichen Dosisanpassung.</p> <p><u>Dosisanpassung</u> <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> Bei GIST und mRCC kann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit die Dosierung in 12,5-mg-Schritten angepasst werden. Die Tagesdosis darf dabei weder 75 mg überschreiten noch 25 mg unterschreiten.</p> <p>Quelle: (Pfizer 2016), S. 1</p> <p>Die in der Fachinformation angegebene empfohlene Dosierung im Anwendungsgebiet metastasiertes Nierenzellkarzinom beträgt 50 mg einmal täglich und entspricht somit der Berechnung in Modul 3.3 des Nutzendosiers.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Behandlung mit Sunitinib muss von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.</p> <p><u>Dosierung</u> Bei GIST und mRCC beträgt die empfohlene Dosierung von SUTENT 50 mg einmal täglich als orale Gabe für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema) und umfasst damit einen kompletten Behandlungszyklus von 6 Wochen.</p> <p>Quelle: (Pfizer 2016), S. 1</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei der Festsetzung der Jahrestherapiekosten im finalen Beschluss über den Zusatznutzen von Nivolumab ist durch den G-BA für den als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoff Sunitinib die in der Fachinformation vorgegebene Dosierung von 50 mg einmal täglich heranzuziehen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Choueiri T. K., Escudier B., Powles T. et al. 2016. *Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology* 17 (7), S. 917–927.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und European Medicines Agency (EMA) 2016. *Opinion of the committee for medicinal products for human use on the granting of a marketing authorisation for Kisplyx* EMA/CHMP/480507/2016.
3. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. *The Lancet Oncology* 16 (15), S. 1473–1482.
4. Pfizer 2016. *Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 17.08.2016.

5.7 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	19. August 2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Nierenzellkarzinom)
Stellungnahme von	<i>Ipsen Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu Nivolumab in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Bristol-Myers Squibb Ergebnisse aus klinischen Studien zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Arzneimittelsicherheit (unerwünschte Ereignisse) vorgelegt (Bristol-Myers Squibb, 2016).</p> <p>Zur Bestimmung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität wurden zwei Instrumente verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - - Der Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index (FKSI). Dieser Fragebogen erhebt in seiner vollen Form (FKSI-19) Aussagen zur krankheitsbezogenen Symptomatik, zur behandlungsbezogenen Symptomatik und zum allgemeinen Wohlbefinden sowie der Funktionswahrnehmung im täglichen Leben (Cella et al., 2006). - - Der EQ-5D. Dies ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickeltes validiertes, generisches Messinstrument (de Boer et al., 2004) mit guter Evidenz (Rabin und de Charro, 2001) zur Erhebung des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-5L) mit Fragen nach Mobilität, Selbstversorgung, allgemeinen Aktivitäten, Schmerz/körperlichen Beschwerden und Angst/Depression und einer visuellen Analogskala (EuroQoL-Visual Analogue Scale; EQ-VAS) zur Bewertung des Gesundheitsstatus. <p>Im Rahmen der Bewertung des Dossiers zu Nivolumab wurden die Er-</p>	<p><u>Symptomatik</u></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS erhoben, der aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom besteht.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird als Auswertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen, welche auch die primäre Analyse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers darstellt. Hierbei wird als Responsekriterium eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn verwendet.</p> <p>Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Nivolumab-Gruppe.</p> <p>In Modul 4 des Dossiers lagen im Vergleich zum Studienbericht diskrepante Angaben zur Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vor, was in der Dossierbewertung des IQWiG als Kritikpunkt adressiert worden war. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen vorgelegt, mit denen sich diese Diskrepanz aufgeklärt hat.</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (<i>Minimal important Difference</i>) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse mit dem</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gebnisse beider Instrumente dem Bereich Morbidität/Symptomatik zugeordnet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016). Dies ist insofern nachvollziehbar, als vom pU aus dem FKS I nur die Subskala zur krankheitsbezogenen Symptomatik (FKSI-DRS) und aus dem EQ-5D nur die visuelle Analogskala (EQ-VAS) zum Gesundheitsstatus dargestellt wurde.</p> <p>Allgemein stellt sich jedoch die Frage zu den Kriterien nach denen patientenberichtete Angaben zu Symptomatik und Auswirkungen der Erkrankung bzw. der Therapie entweder dem Bereich Morbidität/Symptomatik oder dem Bereich gesundheitsbezogene Lebensqualität zugerechnet werden.</p> <p>Ein Blick auf zurückliegende Nutzenbewertungen zeigt eine Ambivalenz hinsichtlich der Einordnung des EQ-5D. In der Nutzenbewertung des IQWiG zu Fingolimod (vom 11.01.2012, schubförmige Multiple Sklerose (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012a)) sowie den Bewertungen der zur Behandlung des Diabetes Typ 2 eingesetzten Gliptine (Linagliptin vom 29.11.2012 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012b) sowie Saxagliptin und Sitagliptin jeweils 27.06.2013 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013a; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013b)) wurden die Ergebnisse des EQ-5D bzw. der EQ-VAS in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der Nutzenbewertung zu Ivacaftor vom 15.11.2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012) nahm</p>	<p>oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.</p> <p>Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es liegen keine geeigneten Endpunkte für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daher können keine Aussagen zum Nutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch der G-BA ausführlich Stellung zum EQ-5D. Er erläuterte zwar, dass es abzuklären galt, ob die Anwendung des EQ-5D für die vorliegende Indikation (Mukoviszidose) geeignet sei, stufte diesen dennoch klar als Parameter der Lebensqualität ein: <i>„Der EQ-5D gilt als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität.“</i> Auch in der Nutzenbewertung zu Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) vom 01.08.2013 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013) bestätigte der G-BA seine Aussage: <i>„Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Instrumenten FACT-Leu und EQ-5D-VAS gemessen“</i>.</p> <p>In den nachfolgenden Nutzenbewertungen kam es zu einer abweichenden Kategorisierung und Bewertung des EQ-5D. So ordnete das IQWiG in der Dossierbewertung zu Enzalutamid (28.11.2013, Prostata Tumoren (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013c)) den EQ-5D generell zwar noch der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu, merkte aber an, dass die EQ-VAS auf einer einzigen Frage beruht und alleine nicht geeignet sei, das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Auch in der Bewertung zu Regorafenib (19.12.2013, kolorektale Tumore (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013d)) kam das IQWiG zur selben Schlussfolgerung. Dort schreibt das IQWiG zudem, dass der Summenscore des EQ-5D-5L nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden könne.</p> <p>In nachfolgenden Verfahren wurde aus dem EQ-5D nur noch die VAS</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Nutzenbewertung herangezogen. Mit der Bewertung von Simeprivir (28.08.2014, Hepatitis C (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2014)) wurde die VAS, schließlich der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Begründet wurde dies damit, dass die VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abfragt.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH regt an, die Kriterien zur Zuordnung patientenberichteter Endpunkte zu den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität klarer zu definieren und somit den pharmazeutischen Unternehmen und den Bewertern der Dossiers nach § 35a SGB V die eindeutige Zuordnung zu erleichtern.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Bristol-Myers Squibb 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 D Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie.
- [2] Cella, D., Yount, S., Du, H., et al. 2006. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *The journal of supportive oncology*, 4, 191-9.
- [3] de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., et al. 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 13, 311-20.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Bosutinib. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
- [6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012a. IQWiG-Berichte – Nr. 113 Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.
- [7] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012b. IQWiG-Berichte – Nr. 144 Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf.
- [8] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013a. IQWiG-Berichte – Nr. 174 Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-268/2013-06-27_A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- [9] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013b. IQWiG-Berichte – Nr. 175 Sitagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013c. IQWiG-Berichte – Nr. 198 Enzalutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013d. IQWiG-Berichte – Nr. 200 Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-386/2013-12-19_A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2014. IQWiG-Berichte - Nr. 239 Simeprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-535/A14-18_Simeprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2016. IQWiG-Berichte – Nr. 415 Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf.

[14] Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*, 33, 337-43.

5.8 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	19.08.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab Handelsname: Opdivo® Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
60, 4 bis 9	<p>Anmerkung: Das IQWiG stellt fest, dass die Studie CA209-025 die Anforderungen nicht erfülle, da aus einer einzelnen Studie ein „Beleg“ für einen Zusatznutzen nicht abgeleitet werden kann: <i>„Diese Anforderungen erfüllt die vorgelegte Studie nicht. Es fehlen Daten, anhand derer man die Konsistenz der Ergebnisse innerhalb der Studie, über alle interessierenden Teilpopulation hinweg, für alle relevanten Endpunkte überprüfen könnte.</i></p> <p><i>Aus diesem Grund können aus der Studie CA209-025 maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Durch das vorzeitige Beenden der Studie CA209-025 aufgrund des signifikanten Überlebensvorteils und der damit verbundenen Cross-over-Möglichkeit wird der Kontrollarm potenziell gestärkt und dadurch das Endergebnis (Hazard Ratios) beeinflusst. Aus diesem Grunde sollte laut Roche auch bei Vorliegen einer einzigen Studie, bei der es durch den erheblichen Überlebensvorteil zu einem vorzeitigen Beenden der Studie kommt, ein „Beleg“ erteilt werden.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-025 heran, bei der es sich auch um die pivotale Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Nivolumab handelt.</p> <p>Die Studie CA209-025 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Nivolumab gegenüber Everolimus in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem Progress der Erkrankung während oder innerhalb der letzten 6 Monate nach der letzten Behandlung. In der Vortherapie hatten die Patienten bereits mindestens eine aber nicht mehr als 2 antiangiogenetische Vortherapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten, u.a. wurden in der Vortherapie eingesetzt Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab. Darüber hinaus durften die Patienten mit insgesamt nicht mehr als 3 systemischen Therapien vorbehandelt gewesen sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Patienten in Studie CA209-025 befanden sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %. Die Studienteil-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nehmer waren mit 61 bzw. 62 Jahren jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen)²⁶; ca. 9 % der Studienteilnehmer waren älter als 75 Jahre.</p> <p>Insgesamt wurden 821 Patienten stratifiziert nach Region, MSKCC-Prognosescore und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppe mit Nivolumab (410 Patienten) oder Everolimus (411 Patienten) randomisiert.</p> <p>Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis Juni 2015 (finaler Datenschnitt) an 146 Zentren in Ländern in Nord- und Südamerika, Australien, Europa und Asien durchgeführt. Die Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee (Datenschnitt 18.06.2015) einen statistisch signifikanten Vorteil (gemäß einem a priori definierten Niveau von $p < 0,0148$) von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte. Für Patienten aus dem Everolimus-Arm bestand anschließend die Möglichkeit, an einer optionalen Extensionsphase mit Nivolumab teilzunehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.06.2015. Diese Daten sind nicht von einem Behandlungswechsel betroffen.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, offenen Vergleich direkt mit der zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

²⁶ S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0; September 2015

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(Everolimus) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität ist insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Zudem wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.</p> <p>Unter Berücksichtigung, dass insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird und eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wird das hohe Verzerrungspotenzial bei den oben genannten Endpunkten in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
54, 10-17 55, 1-18	<p>Anmerkung: Das IQWiG stellt fest, dass der pU keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt habe und stellt zur Begründung fest (Kapitel 2.6.2.4.3):</p> <p><i>„Der Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands und enthält zusätzlich eine VAS [12]. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechterster Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.</i></p> <p><i>Abweichend vom pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Index Wert): nicht eingeschlossen</i> <p><i>Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen des aktuellen Gesundheitszustands, aus denen der EQ-5D-Index Wert ermittelt wird. Diesen ordnet der pU der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu.</i></p> <p><i>In Modul 4 D stellt der pU als primäre Analyse die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand einer a priori definierten MID (Abfall des Index Werts um 0,08) dar. Zusätzlich legt er</i></p>	<p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen mit einer MID (<i>Minimal important Difference</i>) von 7 mm (unterer Schwellenwert) und 10 mm (oberer Schwellenwert) herangezogen. Die Responderanalyse mit dem oberen Schwellenwert von 10 mm (Sensitivitätsanalyse) wurde in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in Reaktion auf einen entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG nachgereicht.</p> <p>Das Ergebnis zeigt für beide MID-Schwellenwerte in der Nivolumab-Gruppe eine statistisch signifikante, deutlich spätere Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Everolimus.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es liegen keine geeigneten Endpunkte für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daher können keine Aussagen zum Nutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>eine MMRM-Auswertung zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung zu Studienbeginn vor.</i></p> <p><i>Der Index Wert wurde auf Basis eines Tarifs ermittelt, der von der Allgemeinbevölkerung des Vereinigten Königreichs (UK) erhoben wurde und damit nicht von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Daher wird der Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Roche ist abweichend vom IQWiG der Auffassung, dass der pU auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten vorlegt, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründen und für die Gesamtbewertung herangezogen werden sollten. Ungeachtet einer möglichen Änderung von Ausmaß oder Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens hält Roche die Aussage, der pU lege „keine Daten zur Lebensqualität“ vor, für fragwürdig.</p> <p>In seinem aktuellen Methodenpapier (1) verweist das IQWiG darauf, dass „zur Erfassung der Lebensqualität nur Instrumente eingesetzt werden sollen, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind“ (S.39). Dabei referenziert das IQWiG auf ein ‚Reflection Paper‘ der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) (2). Dieses Reflection Paper formuliert mögliche Anforderungen an Instrumente, die zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQL) verwendet werden können.</p> <p>Im Kern werden folgende Anforderungen aufgeführt (2):</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> a) Mehrdimensionalität des HRQL-Instruments (angelehnt an die WHO Definition von 1948: <i>“Health, is a state of complete physical, mental, and social well-being and not merely the absence of disease”</i>...) b) Das HRQL-Instrument muss für das entsprechende Krankheitsbild validiert sein c) Generische als auch krankheitsspezifische HRQL-Instrumente können verwendet werden (relevante gesundheitsbezogene Dimensionen müssen abgebildet werden) d) Eine Verbesserung muss in den meisten Dimensionen gezeigt werden, um eine Verbesserung der HRQL im Gesamten abzubilden e) Informationen über die „Mean important difference“ (MID) müssen verfügbar sein („information about the amount of change that is required to be considered as clinically meaningful“) <p>Der pU nennt in seinem Dossier sowohl den EQ-5D-Index als auch die EQ-5D-VAS als patientenrelevante Endpunkte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche mittels des EQ-5D Fragebogens (EuroQol-Gruppe; www.euroqol.org) erhoben wurden. Der EQ-5D (3) (EuroQol-Gruppe) ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei ein Gesamtscore (EQ-5D-Index) auf Basis von fünf gesundheitsbezogenen Dimensionen (Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) mit drei Antwortmöglichkeiten (EQ-5D 3L) und einem länderspezifischen Tarif (z.B. Greiner et al 2005 (4) für</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
55, 14-17	<p>Deutschland) berechnet wird (5) (S. 403ff). Aus Sicht von Roche erfüllt der EQ-5D Index damit die Punkte a) sowie c) der im EMA-„Reflection Paper“ beschriebenen Anforderungen ausreichend.</p> <p>In seiner Stellungnahme weist das IQWiG darauf hin, dass der EQ-5D-Indexwert auf Basis eines Tarifs ermittelt wurde,</p> <p><i>„der von der Allgemeinbevölkerung des Vereinigten Königreichs (UK) erhoben wurde und damit nicht von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“</i>,</p> <p>was zur Ablehnung des EQ-5D-Index als patientenrelevanten Endpunkt im Bereich gesundheitsbezogener Lebensqualität geführt hat. Es ist zu vermuten, dass das IQWiG mit dieser Aussage kritisiert, dass aus seiner Sicht keine Validierung des EQ-5D in der Indikation Nierenzellkarzinom vorliegt (Punkt b). Jedoch sind Studien publiziert, die zeigen, dass der EQ-5D sowohl im Bereich Krebs im Allgemeinen als auch in der Indikation Nierenzellkarzinom im Besonderen als valides Instrument angesehen werden kann (6, 7). Dementsprechend sieht Roche auch den Punkt b) als erfüllt an.</p> <p>Aus dem „Reflection Paper“ der EMA geht ebenfalls hervor, dass möglichst alle Dimensionen des Instruments einzeln eine Verbesserung zeigen sollten (Punkt d), um eine Gesamtverbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu zeigen. Dies ist jedoch kritisch zu sehen. So stellen Bullinger et al 2015 (8) (S. 288) fest:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„In einzelnen Nutzendossiers findet sich die Praxis, einzelne Items zur Quantifizierung des Nutzens aus dem Gesamtpaket der Instrumente herauszulösen. Dieses Aufbrechen der Verfahren ist von den Entwicklern der Lebensqualitätsfragebögen nicht intendiert, denn die Instrumente sind testtheoretisch entsprechend einem konzeptuellen Modell und mithilfe psychometrischer Kriterien als Ganzes entwickelt worden. Wenn auch nachvollziehbar ist, dass in Anlehnung an das SGB V auf einzelne Dimensionen der Nutzenbewertung gezielt wird, verletzt das Herauslösen einzelner Items die Integrität des Instruments, stellt die Validität und die Vergleichbarkeit mit Daten aus anderen Studien infrage.“</i></p> <p>Bei der Anwendung des EQ-5D Index hat der pU in seinem Dossier auf eine valide MID aus der Literatur (9, 10) verwiesen, Punkt e) ist aus Sicht von Roche dementsprechend ebenfalls erfüllt.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Argumente stellt sich seitens Roche die Frage, wieso das IQWiG trotz detaillierter Darstellung des EQ-5D Index durch den pU zu dem Schluss kommt, dass keine Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt wurden. Aus Sicht von Roche hätte der EQ-5D Index als Endpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt werden müssen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden 4.2 (22.04.2015). 2015.
2. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of Health Related Quality of Life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2006.
3. EuroQolGroup;. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
4. Greiner W, Claes C, Busschbach VJJ, Graf von der Schulenburg J-M. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. The European Journal of Health Economics. 2005;6(2):124-30.
5. Greiner W, Claes C. Der EQ-5D der EuroQol-Gruppe. In: Schöffski O, v. d. Schulenburg JMG, editors. Gesundheitsökonomische Evaluationen: Dritte, vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 403-14.
6. Schwenkglens M, Matter-Walstra K. Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2016;16(2):207-19.
7. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. Health Technol Assess. 2014;18(9).
8. Bullinger M, Blome C, Sommer R, Lohrberg D, Augustin M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität – ein zentraler patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung medizinischer Maßnahmen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2015;58(3):283-90.
9. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5(1):1.
10. Pickard AS, Wilke C, Hsiang-Wen L, Lloyd A. Impact of cancer on health related quality of life: evidence using the EQ-5D. 2007.

5.9 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	19.08.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Beim neuen Anwendungsgebiet wird Nivolumab eingesetzt als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Everolimus für Patienten nach Vortherapie und Sunitinib für Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus fest.</p> <p>Ausgehend von der Festlegung des G-BA differenziert das IQWiG seine Nutzenbewertung in zwei Fragestellungen: (a) Patienten nach Vortherapie und (b) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus.</p> <p>Für (a) sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten mit günstigem / intermediärem Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score und einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Subgruppe mit ungünstigem MSKCC-Score. Der Zusatznutzen leitet sich in beiden Fällen aus Vorteilen in der Morbidität sowie bei Nebenwirkungen ab. Für Pati-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>enten mit ungünstigem MSKCC-Score attestiert das IQWiG zudem erhebliche Vorteile beim Gesamtüberleben.</p> <p>Für (b) stuft das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt ein, da der Hersteller keine geeigneten Studien vorgelegt habe.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent</p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Everolimus – Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib – Interferon alpha-2a, Aldesleukin <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Für diese Therapiesituation wird daher keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.</p> <p>Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.</p> <p>Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Mit Cabozantinib (Cabometyx®) und Lenvatinib (Kisplyx®) sind vor kurzem neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in entsprechende Patientengruppen zu unterteilen.</p> <p>Bei mit Temsirolimus vorbehandelten Patienten wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>≥3, zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie) handelt. Für diese Patienten liegen Leitlinienempfehlungen für Sunitinib vor. Weitere Wirkstoffe sind für diese Therapiesituation in Deutschland nicht zugelassen.</p> <p>In den Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren wird zum Ausdruck gebracht, dass Temezirolimus in der klinischen Praxis wenig eingesetzt wird und heutzutage einen nur noch geringen Stellenwert habe, weshalb es sich um eine sehr kleine Subgruppe mit mutmaßlich geringer Relevanz in der Versorgungsrealität handeln könnte. Jedoch wird Temezirolimus in den Leitlinien nach wie vor als Therapieoption für die Erstlinientherapie von Patienten mit einer ungünstigen Prognose einhellig empfohlen. Zudem wurde das Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht auf Patienten nur mit einer antiangiogenetischen Vortherapie eingeschränkt, was die EMA (<i>European Medicines Agency</i>) im EPAR (<i>European Public Assessment Report</i>) auch konkret adressiert und dabei weitere Vortherapien, neben der antiangiogenetischen Vortherapie, in die Zulassung von Nivolumab explizit einschließt.²⁷ Hinsichtlich der Anzahl der mit Temezirolimus vortherapierten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Dossier eine Patientenzahl ermittelt, die bei ca. 8 % der Gesamtpopulation liegt.</p> <p>Zusammengenommen wird daher bei den Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus von einer Subgruppe mit Versorgungsrelevanz ausgegangen, wenngleich der Stellenwert von Temezirolimus in den zurückliegenden Jahren abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, die Verwendung von Temezirolimus wahrscheinlich tendenziell</p>

²⁷ European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo. 25. Januar 2016

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rückläufig sein wird.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p>Aussagekraft der Subgruppenanalysen des IQWiG ist methodisch limitiert</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zur Feststellung, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben eine relevante Effektmodifikation durch den MSKCC-Score vorliegt. Während für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score ein signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben attestiert wird, sei nach Auffassung des IQWiG für Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nicht belegt.</p> <p>Der Feststellung eines nicht belegten Zusatznutzens für das Gesamtüberleben für Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score kann nicht gefolgt werden. Die Feststellung des IQWiG widerspricht auch der Feststellung der Zulassungsbehörde: „The subgroups analysis are consistent with the main study results.“ (siehe EPAR</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio: 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,002). Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,0 Monate gegenüber 19,6 Monaten in der Everolimus-Gruppe, womit unter Nivolumab eine Verlängerung der Überlebenszeit von 5,4 Monaten im Median erzielt worden ist.</p> <p>In der Subgruppenanalyse zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Score) vor. Mit diesem Score (Synonym: Motzer-Score) wird anhand von definierten Risikofaktoren die Prognose der Patienten eingestuft: günstig vs. intermediär vs. ungünstig. In der Studie wurde die überarbeitete, auf drei Prognosefaktoren gekürzte Version des Motzer-Scores herangezogen, die anhand von Patienten unter Zweitlinientherapie validiert wurde.^{28,29}</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score liegt eine sta-</p>

²⁸ Motzer RJ. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.

²⁹ Motzer RJ et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:454-63.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EMA/216066/2016)</p> <p>Der Vorteil für das Gesamtüberleben lag in der gesamten Studienpopulation bei HR 0,73 [0,60; 0,89], p=0,002. Für die Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score liegt der Wert bei 0,81 [0,64; 1,02], p= 0,069. Die aufgeführten Subgruppenanalysen des IQWiG und die daraus abgeleiteten Beurteilungen folgen in der vorliegenden Nutzenbewertung wiederholt einem IQWiG-eigenen abstrakten Formalismus, ohne dass eine Vielzahl von methodischen Limitationen (insb. Power-Verlust) und pathophysiologischen Überlegungen hinreichend gewürdigt werden. Nach einer Vielzahl von untersuchten Subgruppen zu mehreren Endpunkten und potenziellen Modifikatoren erzeugen die vom IQWiG abgeleiteten Empfehlungen den potenziell fälschlichen Eindruck einer Pseudogenauigkeit oder lassen sich nicht mehr nachvollziehen. Eine differenzierte Diskussion zur medizinischen Plausibilität der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen findet nicht statt. Formale Schwellenwerte für eine Effektmodifikation genügen hier offenbar der Ableitung von Empfehlungen an den Auftraggeber.</p>	<p>tistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit für die Behandlung mit Nivolumab von 7,5 Monaten im Median vor (15,34 versus 7,85 Monate im Median, Hazard Ratio: 0,48 [0,32; 0,70], p-Wert < 0,001). Dagegen zeigt sich in den Subgruppen der Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score als auch in der metaanalytisch zusammengefassten Subgruppe günstiger / intermediärer MSKCC-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wenngleich hieraus ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte von Nivolumab auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score abgeleitet werden kann, wird in der vorliegenden Bewertung von einer entsprechend getrennten Aussage zum Zusatznutzen abgesehen. Diese Bewertungsentscheidung basiert auf den folgend dargelegten Erwägungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In der Studie CA209-025 wurden neben dem MSKCC-Score auch die Heng-Kriterien als weiterer Prognosescore herangezogen. Bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren wird den Heng-Kriterien eine stärkere Aussagekraft gegenüber dem MSKCC-Score beigemessen und die Heng-Kriterien werden auch bevorzugt für Einstufung der Prognose der Patienten verwendet. In der Subgruppenanalyse auf Basis der Heng-Kriterien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zeigt sich, im Gegensatz zum MSKCC-Score, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. 2. Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich keine entsprechende Effektmodifikation in Abhängigkeit vom MSKCC-Score, insbesondere auch nicht bei den weiteren Endpunkten mit statistisch signifikanten positiven Effekten von Nivolumab.
<p>Kategorisierung und Abwägungsentscheidung von Effekten nicht nachvollziehbar, intransparent und ohne Berücksichtigung der Patientenperspektive</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie liegen aus der Studie CA209-025 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben),</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Patientengruppe mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score kommt das IQWiG in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen unter Betrachtung bzw. Gesamtabwägung aller berichteten Effekte zu einem „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen liegen gemäß den Ausführungen des IQWiG Anhaltspunkte und Hinweise auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden von Nivolumab mit einem Ausmaß von nicht quantifizierbar bis erheblich. Diese positiven Effekte liegen für folgende Endpunkte vor: Symptomatik (FKSI-DRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Abbruch wegen UE, Schwere UE (CTCAE Grad 3–4), spezifisches UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie spezifische UE (Pneumonitis, Schleimhautentzündungen, Stomatitis). Insb. für den Endpunkt „spezifisches UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ der Kategorie „schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen“ liegt dabei laut IQWiG ein Hinweis für erheblichen Zusatznutzen vor.</p> <p>Gleichzeitig kann laut IQWiG ein höherer Schaden von Nivolumab bei einer qualitativen Betrachtung nicht ausgeschlossen werden, der Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (Kategorie: „nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen“) betrifft. Diese Unsicherheit resultiert jedoch aus unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen, wobei die Verzerrung zuungunsten von Nivolumab liegt. Dennoch stellt das IQWiG abschließend fest: <i>„Insgesamt wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab daher als beträchtlich eingeschätzt.“</i></p>	<p>Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) vor.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass mit der Behandlung mit Nivolumab gegenüber Everolimus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine deutliche Verbesserung mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird. Zudem zeigen die Ergebnisse zur Morbidität einen positiven Effekt von Nivolumab auf die in der Studie erhobene krankheitsbedingte Symptomatik sowie auf den Gesundheitszustand. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen geeignete Daten. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf, insbesondere eine Verringerung bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aufgrund des Ausmaßes der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens und in Anbetracht weiterer positiver Effekte auf die Morbidität und bei den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Die vom IQWiG dabei vorgenommene Saldierung der vielfach vorliegenden positiven Effekte (insb. der Kategorie schwerer Nebenwirkungen mit dem erheblichen Ausmaß des Zusatznutzens) ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar.</u></p> <p>Auch die vorgenommene <u>Gewichtung</u> der einzelnen Endpunkte bei dieser <u>Abwägungsentscheidung</u> wird vom <u>IQWiG nicht kommentiert</u>, noch wird erklärt, wie das IQWiG zu dieser Gewichtung gekommen ist. So unternimmt das IQWiG z.B. <u>keinerlei Anstrengungen, um die Einstufung</u> der Morbiditätsendpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ <u>zu begründen</u>. Es ist jedoch von großer Bedeutung, eine Nachvollziehbarkeit sicherzustellen, da sonst leicht der Eindruck von Willkür und Ungerechtigkeit in der Nutzenbewertung entstehen kann.</p> <p>Des Weiteren bleibt unklar, ob und inwieweit das IQWiG bei dieser Gewichtung die Patientenperspektive berücksichtigt hat. Nach Angaben des IQWiG war die regelhaft vorgesehene Einbindung von Patienten nicht erfolgreich, da „<i>keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen</i>“ eingingen. Die Gewichtung der Endpunkte fand demnach mutmaßlich <u>ohne die Berücksichtigung der Patientenperspektive</u> bzw. von Patientenpräferenzen statt.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Einbindung der Patientenperspektive kann eine <u>ungeeignete Gewichtung der Endpunkte</u> nicht ausgeschlossen werden. Ebenso sind Fehleinschätzungen hinsichtlich der Beurteilung der Patien-</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Nivolumab in einem randomisierten, kontrollierten, offenen Vergleich direkt mit der zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität ist insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Zudem wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.</p> <p>Unter Berücksichtigung, dass insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird und eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wird das hohe Verzerrungspotenzial bei den oben genannten Endpunkten in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat, sowohl unter</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tenrelevanz von Endpunkten sowie der Einordnung des „Schwergrades“ von Effekten nicht auszuschließen.	<p>der Behandlung mit Nivolumab als auch unter der Behandlung mit Everolimus. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 48,5 % und in der Everolimus-Gruppe bei 47,4 % der Patienten auf. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3-4), war in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen, jedoch weniger Patienten in der Nivolumab-Gruppe als in der Everolimus-Gruppe (60,6 versus 67,0 %). Zudem zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab und somit eine Verringerung von schweren unerwünschte Ereignisse versus Everolimus.</p> <p>In der Nivolumab-Gruppe haben zudem statistisch signifikant weniger Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p> <p>Als „spezifische unerwünschte Ereignisse“ wurden die Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen betrachtet, die zum einen für die eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind; in diesem Fall Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis, und zum anderen in der Studie häufig auftraten mit einem bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. In einer rein qualitativen Betrachtung auf Basis von Gesamtraten zeigen sich Vorteile für Nivolumab bei Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis. Hinsichtlich der Gesamtraten zu Arthralgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgien kann ein Nachteil für Nivolumab nicht ausgeschlossen werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der längeren Be-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>obachtungszeit in der Nivolumab-Gruppe von einer Verzerrung zuungunsten von Nivolumab ausgegangen werden kann.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nivolumab.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

keine Literaturangaben

5.10 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22. August 2016
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppeneffekte</p> <p>Das IQWiG spricht Nivolumab bei Nierenzellkarzinom für die Population ‚Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie‘ einen Zusatznutzen in Abhängigkeit vom MSKCC-Score zu. Aufgrund eines Belegs für eine Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben sieht das IQWiG für Patienten mit günstigem/intermediärem MSKCC-Score dabei einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen, jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus [1].</p> <p>Zusätzlich unterteilt das IQWiG zwei weitere Subgruppen, ebenfalls bedingt durch positive Interaktionstests. So wird für Patienten in Abhängigkeit der Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein unterschiedliches Ausmaß an Zusatznutzen zugesprochen (gering bei einer Vorbehandlung; erheblich bei zwei Vorbehandlungen) und für Männer im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab gesehen, für Frauen zeige sich kein Effekt.</p>	<p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio: 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,002). Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,0 Monate gegenüber 19,6 Monaten in der Everolimus-Gruppe, womit unter Nivolumab eine Verlängerung der Überlebenszeit von 5,4 Monaten im Median erzielt worden ist.</p> <p>In der Subgruppenanalyse zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (Memorial Sloan Kettering Cancer Center-Score) vor. Mit diesem Score (Synonym: Motzer-Score) wird anhand von definierten Risikofaktoren die Prognose der Patienten eingestuft: günstig vs. intermediär vs. ungünstig. In der Studie wurde die überarbeitete, auf drei Prognosefaktoren gekürzte Version des Motzer-Scores herangezogen, die anhand von Patienten unter Zweitlinientherapie validiert wurde.^{30,31}</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score liegt eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit für die Behandlung mit Nivolumab von 7,5 Monaten im Median vor (15,34 versus 7,85 Monate im Median, Hazard Ratio: 0,48 [0,32; 0,70], p-Wert < 0,001). Dagegen zeigt sich in den Subgruppen der Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score als auch in der metaanalytisch zusammengefassten Subgruppe günstiger</p>

³⁰ Motzer RJ. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.

³¹ Motzer RJ et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:454-63.

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In beiden Fällen handelt es sich jeweils nur um einen Hinweis auf eine Effektmodifikation [1].</p> <p>Es muss berücksichtigt werden, dass unterschiedliche Effekte für die Subgruppen MSKCC-Score, Anzahl der Vorhandlungen und Geschlecht nur in jeweils einem vom IQWiG berücksichtigten Endpunkt zu sehen waren. Es ist zu beachten, dass weder das Auftreten statistischer Signifikanzen in Interaktionstests noch das Fehlen signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppen definitive Schlüsse auf das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe erlauben. So sind die in Interaktionstests beobachteten Signifikanzen oft weniger auf das tatsächliche Vorliegen effektmodifizierender Faktoren als vielmehr auf die große Zahl an statistischen Tests, die reduzierten Stichprobenumfänge sowie – insbesondere bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal (in diesem Fall Geschlecht und Anzahl Vorbehandlungen) – Ungleichgewichte zwischen den Subgruppen zurückzuführen, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen [2-5]. Darüber hinaus beruhen signifikante Ergebnisse in Interaktionstests häufig nur auf quantitativen Unterschieden im Ausmaß des Behandlungseffekts, die aber meist zufallsbedingt und in der Regel klinisch irrelevant sind [3]. Umgekehrt reicht die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen oft nicht aus, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken, so dass auch bei Vor-</p>	<p>/ intermediärer MSKCC-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Wenngleich hieraus ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte von Nivolumab auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MSKCC-Score abgeleitet werden kann, wird in der vorliegenden Bewertung von einer entsprechend getrennten Aussage zum Zusatznutzen abgesehen. Diese Bewertungsentscheidung basiert auf den folgend dargelegten Erwägungen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. In der Studie CA209-025 wurden neben dem MSKCC-Score auch die Heng-Kriterien als weiterer Prognosescore herangezogen. Bezugnehmend auf entsprechende Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren wird den Heng-Kriterien eine stärkere Aussagekraft gegenüber dem MSKCC-Score beigemessen und die Heng-Kriterien werden auch bevorzugt für Einstufung der Prognose der Patienten verwendet. In der Subgruppenanalyse auf Basis der Heng-Kriterien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zeigt sich, im Gegensatz zum MSKCC-Score, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation.2. Bei den weiteren Endpunkten zeigt sich keine entsprechende Effektmodifikation in Abhängigkeit vom MSKCC-Score, insbesondere auch nicht bei den weiteren Endpunkten mit statistisch signifikanten positiven Effekten von Nivolumab. <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist [2;3;6]. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts der Tatsache, dass die Effektmodifikationen nur in jeweils einem der berücksichtigten Endpunkte zu beobachten waren, sollte aus Sicht von Novartis der Zusatznutzen auf Grundlage der Gesamtpopulation bewertet werden.</p>	<p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren hat, sowohl unter der Behandlung mit Nivolumab als auch unter der Behandlung mit Everolimus. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 48,5 % und in der Everolimus-Gruppe bei 47,4 % der Patienten auf. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3-4), war in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen, jedoch weniger Patienten in der Nivolumab-Gruppe als in der Everolimus-Gruppe (60,6 versus 67,0 %). Zudem zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab und somit eine Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen versus Everolimus.</p> <p>In der Nivolumab-Gruppe haben zudem statistisch signifikant weniger Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p> <p>Als „spezifische unerwünschte Ereignisse“ wurden die Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen betrachtet, die zum einen für die eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind; in diesem Fall Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis, und zum anderen in der Studie häufig auftraten mit einem bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. In einer rein qualitativen Betrachtung auf Basis von Gesamtraten zeigen sich Vorteile für</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nivolumab bei Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis. Hinsichtlich der Gesamtraten zu Arthralgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgien kann ein Nachteil für Nivolumab nicht ausgeschlossen werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der längeren Beobachtungszeit in der Nivolumab-Gruppe von einer Verzerrung zuungunsten von Nivolumab ausgegangen werden kann.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Vorteile für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus auf. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nivolumab.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird aufgrund des Ausmaßes der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens und in Anbetracht weiterer positiver Effekte auf die Morbidität und bei den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A16-24). Stand: 28.07.2016. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/#tab/nutzenbewertung>.
- 2 Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet*. 2000;355(9209):1064-9.
- 3 Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. *Med JAust*. 2004;180(6):289-91.
- 4 Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen. *Schweiz Med Forum*. 2007;7:794–9.
- 5 Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005;365(9454):176-86.
- 6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.2 von 22.04.2015. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf

5.11 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	19. August 2016
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo® (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom)
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH (nachfolgend „Pfizer“) möchte zu der am 1. August 2016 im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Nivolumab im Anwendungsgebiet Nierenzellkarzinom Stellung nehmen:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Nutzenbewertung von Nivolumab in dem Anwendungsgebiet „Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie“ in Abhängigkeit von der Vortherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Everolimus• Nach Vortherapie mit Temsirolimus: Sunitinib (1) <p>Position von Pfizer:</p> <p>Aus Sicht von Pfizer kommt für Patienten, die mit Sunitinib oder einem Zytokin vorbehandelt wurden, auch Axitinib als zVT infrage.</p> <p>Diese Position wird nachfolgend anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA begründet (2).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</i></p> <p>Axitinib (Inlyta®) ist gemäß Fachinformation „angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin“. (3) Somit hat Axitinib eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet. Dies deckt sich auch mit der Einschätzung des G-BA, die in dem Dokument Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vorgang: 2015-B-144) dargestellt ist. (4) Allerdings ist die Zulassung von Axitinib auf mit Sunitinib oder einem Zytokin vorbehandelte Patienten mit RCC beschränkt, wohingegen Nivolumab unabhängig von der Vortherapie zugelassen ist. Daher kommt Axitinib gemäß der Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für die mit Sunitinib oder einem Zytokin vorbehandelten Patienten infrage.</p> <p><i>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.</i></p> <p>Pfizer stimmt dem G-BA zu, dass eine nicht-medikamentöse Therapie bei vorbehandelten Patienten mit RCC nicht infrage kommt. (4)</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Everolimus – Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib – Interferon alpha-2a, Aldesleukin <p>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.</p> <p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. <i>Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</i></p> <p>Gemäß des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 21. März 2013 - Axitinib ist für Axitinib nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Zusatznutzen nicht belegt. Nach einer vorangegangenen Therapie mit einem Zytokin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib gibt es einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. (5)</p> <p>Für Patienten, die mit einem Zytokin vorbehandelt wurden, wurde somit vom G-BA ein patientenrelevanter Nutzen für Axitinib festgestellt.</p> <p>Für Patienten, die mit Sunitinib vorbehandelt wurden, wurde kein patientenrelevanter Zusatznutzen im Vergleich zu Everolimus festgestellt. Der Zusatznutzen konnte nicht festgestellt werden, da aus Sicht des G-BA keine bewertbaren Daten für den Vergleich von Axitinib mit Everolimus vorlagen (6). Es ist demnach nicht der Fall, dass nachgewiesen worden wäre, dass Axitinib und Everolimus den gleichen Nutzen hätten oder sogar dass Axitinib einen geringeren Nutzen als Everolimus hätte.</p> <p>Weiterhin möchte Pfizer darauf hinweisen, dass bevorzugt Arzneimittel, deren pati-</p>	<p>des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Für diese Therapie-situation wird daher keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.</p> <p>Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkar-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entenrelevanter Nutzen festgestellt wurde, als Vergleichstherapie herangezogen werden sollen. Ein nicht festgestellter patientenrelevanter Nutzen ist somit kein Grund, ein Arzneimittel nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie auszuwählen.</p> <p>4. <i>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</i></p> <p>Anhand der vom G-BA durchgeführten und in dem Dokument Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vorgang: 2015-B-144) dargestellten Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT wird dargelegt, dass Axitinib nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine zweckmäßige Therapie in dem Anwendungsgebiet ist. (4)</p> <p><u>IQWiG, 2012 (7)</u></p> <p>Nach einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib sieht das IQWiG für Axitinib einen Zusatznutzen im Vergleich zu Everolimus als nicht belegt an. Ebenso wie der G-BA in seinem Beschluss gibt das IQWiG als Grund dafür an, dass keine bewertbaren Daten vorlagen. Für Patienten, die mit einem Zytokin vorbehandelt wurden, besteht aus Sicht des IQWiGs gegenüber Sorafenib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>G-BA, 2013 (5)</u></p>	<p>zinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.</p> <p>Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Mit Cabozantinib (Cabometyx®) und Lenvatinib (Kisplyx®) sind vor kurzem neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht ab-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf die Einordnung dieser Nutzenbewertung wurde schon in Hinblick auf Kriterium 3 eingegangen.</p> <p><u>G-BA, 2009 (8)</u></p> <p>Dieser Beschluss ist in Hinblick auf Axitinib nicht relevant.</p> <p><u>Coppin, 2011(9)</u></p> <p>Die Grundlage für diesen Cochrane Review bilden Publikationen, die bis Juni 2010 veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse zur Phase III-Studie von Axitinib wurden erst Ende 2011 veröffentlicht (vgl.(10)). Aus diesem Grund kann das Review keine Informationen und damit auch keine Empfehlungen zu Axitinib enthalten.</p> <p><u>Albiges L. et al., 2015 (11)</u></p> <p>Die Autoren des systematischen Reviews kommen zu dem Schluss, dass sowohl Everolimus als auch Axitinib geeignete Therapien nach dem Versagen von VEGF³²/VEGFR³³-Inhibitoren sind.</p> <p><u>DKG, 2015 (12)</u></p> <p>In der deutschen S3-Leitlinie wird Axitinib als Standard in der Zweitlinie nach einer Vortherapie mit Zytokinen empfohlen. Nach einer Vortherapie mit Sunitinib werden</p>	<p>schließlich beurteilbar ist.</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in entsprechende Patientengruppen zu unterteilen.</p> <p>Bei mit Temsirolimus vorbehandelten Patienten wird davon ausgegangen, dass es sich um Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3, zum Zeitpunkt der Erstlinientherapie) handelt. Für diese Patienten liegen Leitlinienempfehlungen für Sunitinib vor. Weitere Wirkstoffe sind für diese Therapiesituation in Deutschland nicht zugelassen.</p> <p>In den Stellungnahmen im vorliegenden Verfahren wird zum Ausdruck gebracht, dass Temsirolimus in der klinischen Praxis wenig eingesetzt wird und heutzutage einen nur noch geringen Stellenwert habe, weshalb es sich um eine sehr kleine Subgruppe mit mutmaßlich geringer Relevanz in der Versorgungsrealität handeln könnte. Jedoch wird Temsirolimus in den Leitlinien nach wie vor als Therapieoption für die Erstlinientherapie von Patienten mit einer ungünstigen Prognose einhellig empfohlen. Zudem wurde das Anwendungsgebiet von</p>

³² Vascular Endothelial Growth Factor

³³ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Axitinib (in der Zweitlinie) und Everolimus (nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor) gleichwertig (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1+) empfohlen. Eine Priorisierung zwischen den beiden Substanzen könne nicht vorgenommen werden, da keine direkte Vergleichsstudie vorhanden ist.</p> <p>Diese S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms wurde im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt. Kennzeichnen von Leitlinien dieses Programms sind die Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Fachgruppen und der Patienten, die redaktionelle Unabhängigkeit, die systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Studien sowie die Anwendung formaler Konsensstechniken.⁽¹³⁾ Somit stellt diese Leitlinie den Standard der Therapieempfehlung in Deutschland dar.</p> <p><u>EAU, 2015 (14)</u></p> <p>Axitinib wird in der Leitlinie der European Association of Urology von 2015 für die Zweitlinien-Behandlung des metastasierten RCC empfohlen, wohingegen die Empfehlung Everolimus auf Patienten mit klarzelligem RCC nach Versagen eines VEGF-Inhibitors beschränkt ist.</p> <p>Diese Leitlinie wurde seit der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung</p>	<p>Nivolumab nicht auf Patienten nur mit einer antiangiogenetischen Vortherapie eingeschränkt, was die EMA (<i>European Medicines Agency</i>) im EPAR (<i>European Public Assessment Report</i>) auch konkret adressiert und dabei weitere Vortherapien, neben der antiangiogenetischen Vortherapie, in die Zulassung von Nivolumab explizit einschließt.³⁴ Hinsichtlich der Anzahl der mit Temsirolimus vortherapierten Patienten hat der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Dossier eine Patientenzahl ermittelt, die bei ca. 8 % der Gesamtpopulation liegt.</p> <p>Zusammengenommen wird daher bei den Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus von einer Subgruppe mit Versorgungsrelevanz ausgegangen, wenngleich der Stellenwert von Temsirolimus in den zurückliegenden Jahren abgenommen hat und, angesichts neuer Therapieoptionen, die Verwendung von Temsirolimus wahrscheinlich tendenziell rückläufig sein wird.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

³⁴ European Medicines Agency. Assessment report: Opdivo. 25. Januar 2016

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der zVT im November 2015 aktualisiert. In der aktuellen Fassung (Update März 2016) steht, dass Everolimus nicht mehr der Versorgungsstandard nach Versagen von VEGF-Inhibitoren sei. Darüber hinaus solle Everolimus nicht mehr gegeben werden, wenn überlegene Wirkstoffe verfügbar sind. (15)</p> <p><u>IKNL, 2010 (16)</u></p> <p>Die Grundlage für diese Leitlinie bilden Publikationen, die bis Oktober 2009 veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse zur Phase III-Studie von Axitinib wurden erst Ende 2011 veröffentlicht (vgl. (10)). Aus diesem Grund kann die Leitlinie keine Empfehlungen zu Axitinib enthalten.</p> <p><u>NICE, 2015 (17)</u></p> <p>Diese Bewertung ist nicht geeignet, um eine Aussage zu Axitinib in Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext zu treffen, da darin Axitinib im Vergleich zu Best Supportive Care verglichen wird.</p> <p><u>NICE, 2011 und 2009 (18, 19)</u></p> <p>Diese Bewertungen sind in Hinblick auf Axitinib nicht relevant.</p> <p>Einige der im Rahmen der systematischen Recherche identifizierten Quellen sind zu alt, um Aussagen zu Axitinib zu machen. Quellen, die die Phase III-Ergebnisse zu Axitinib berücksichtigen, empfehlen den Einsatz von Axitinib bei vorbehandelten Patienten mit RCC. In den EAU-Leitlinien ist die Empfehlung für Axitinib sogar breiter als für Everolimus (14). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Axitinib eine</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßige Therapie für mit Sunitinib oder einem Zytokin vorbehandelte Patienten ist.</p> <p>Unter Berücksichtigung der im 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA genannten Kriterien ist Axitinib somit eine mögliche zVT nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin für die Nutzenbewertung von Nivolumab im Anwendungsgebiet Nierenzellkarzinom. Daher sollte Axitinib vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten festgelegt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom) 2016 [cited 2016 August]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2015 14.07.2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Pfizer Ltd. Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten (Axitinib). Stand: Mai 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2015-B-144 Nivolumab. 2015 November 2015. Report No.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib 2013 09.09.2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1675/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 2013. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, , 2012.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - besondere Arzneimittel Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus. Berlin: 2009 17. Dezember 2009. Report No.
9. Coppin C, Le L, Wilt Timothy J, Kollmannsberger C. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2008; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006017.pub2/abstract>.
10. 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.
11. 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. European urology. 2015;67(1):100-10.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registernummer: 043/017OL2015 23.09.2015. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) , der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe. 2016 [cited 2016 August]. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Home.2.0.html>.

14. European Association of Urology. Guidelines on: Renal Cell Carcinoma 2015 03.09.2015. Available from: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/?type=archive>.
15. B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield, R.H. Giles, M. Hora, et al. Renal Cell Carcinoma 2016 [cited 2016 August]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-%20carcinoma/#7>.
16. Integraal Kankercentrum Nederland. Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON); Breast cancer - Dutch Guideline, version 2.0. 2012.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. Technology Appraisal Guidance,. 2015.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma Technology appraisal guidance. 2011.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, reviewed 2012 [TA178]. 2009.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Nivolumab (Nierenzellkarzinom)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. September 2016
von 13.00 Uhr bis 14.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Frau Dr. Beckers
Frau Dr. Herrmann
Frau Dr. Kupas
Herr Dr. May

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mehlig
Frau Stern

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Barth
Herr Dr. Guderian

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer GmbH:**

Frau Schmitter
Frau Dr. Strunz

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

Herr Bleibler
Herr Buhck

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Staehler

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU):**

Herr Dr. Johannsen
Herr Prof. Dr. Miller

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

Herr Dr. Fetscher
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Nehls

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen – teilweise waren Sie ja schon da – zur weiteren Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zu Nivolumab, jetzt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 28. Juli 2016, bei der das IQWiG drei Gruppen gebildet und in einer Gruppe einen erheblichen, in einer Gruppe einen beträchtlichen und in einer Gruppe einen nicht belegten Zusatznutzen gesehen hatte. Wir haben Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, dann von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann von der DGHO, dann von der DGU, dann von der IAG-N, dann von Eisai GmbH, von Ipsen Pharma GmbH, von Novartis Pharma GmbH, von Pfizer Pharma GmbH, von Roche Pharma GmbH und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wie üblich wieder die Anwesenheit für das Protokoll prüfen: Für Bristol müssten zunächst Herr Dr. May da sein – jawohl –, dann Frau Dr. Beckers – sie ist auch da, ja –, dann Frau Dr. Kupas – sie war schon da –, dann Frau Dr. Herrmann – sie ist auch da, ja. Dann müsste für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Miller da sein – ja, ich sehe ihn –, dann ebenfalls für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Dr. Johannsen – er ist auch da, ja. Für die AkdÄ müssten wieder die Herren Herr Dr. Spehn und Dr. Fetscher da sein – jawohl –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Staehler – ja –; Herr Wörmann ist entschuldigt. Herr Mehlig kommt verspätet. Dann ist für Eisai Frau Stern da – ja –, dann für Roche Herr Bleibler – ja –, dann für Roche Herr Buhck – ja –, dann für Pfizer Frau Dr. Strunz – ja –, dann für Pfizer Frau Schmitter – ja –, dann für Novartis Herr Dr. Guderian – ja –, dann für Novartis Frau Barth – ja – und dann für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Nehls. Frage: Wurde jemand nicht aufgerufen? – Das ist nicht der Fall. Dann können wir die Anwesenheit so zu Protokoll nehmen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zu einer Einleitung gebe, kommt der übliche Hinweis auf das Wortprotokoll: Benutzen Sie deshalb bitte jeweils das Mikrofon und nennen Sie Namen und entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft.

Aus meiner Sicht müssten heute in der Anhörung neben anderen Fragestellungen ganz besonders zwei Punkte diskutiert werden, nämlich zum einen die Frage, inwieweit die Unterteilung in Subgruppen auf Basis der MSKCC-Prognose-Scores gerechtfertigt ist, in deren Folge unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Darauf wird der pharmazeutische Unternehmer sicherlich eingehen. In diesem Kontext geht es um die Frage: Welcher der herangezogenen Prognose-Scores ist aus Ihrer Sicht besser geeignet, der MSKCC-Score oder die Heng-Kriterien?

Zum anderen müsste auch darüber gesprochen werden, wie die Gruppe der Patienten, die mit Temsirolimus vorbehandelt wurden, hinsichtlich ihrer Bedeutung in der Versorgungsrealität und der in Betracht kommenden Therapieoptionen zu bewerten ist. Das sind aber nur zwei Fragestellungen, die ich so einfach einmal in den Raum stellen will.

Als Erstes besteht jetzt für den pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz einzuführen. Wer möchte das übernehmen? – Herr May.

Herr Dr. May (BMS): Ich werde das übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr May, Sie haben das Wort.

Herr Dr. May (BMS): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir die Gelegenheit haben, heute hier noch einmal mit Ihnen in den Dialog einzutreten und einige Punkte aus der Stellungnahme zu besprechen.

Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung einen Hinweis auf einen erheblichen bzw. einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus für einen Großteil der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie festgestellt. Ich werde mich im Folgenden auf einige wenige Aspekte konzentrieren und nicht durch die komplette Stellungnahme gehen.

Wir würden gern mit Ihnen darüber sprechen, warum wir die Übertragbarkeit des Nutzens für das Anwendungsgebiet Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus im Wirkmechanismus von Nivolumab begründet sehen, warum wir der Ansicht sind, dass das Merkmal MSKCC-Score als Effektmodifikator für einen Zusatznutzen von Nivolumab als Zufallsbefund zu sehen ist, sobald die Heng-Kriterien hinzugezogen werden, wie wir die gewünschte Analysenzeit bis zur Verschlechterung mit dem MID von 10 Millimeter EQ-5D darstellen und warum wir die Lebensqualität als bewertbar dargestellt sehen.

Bevor wir in die Diskussion einsteigen, möchte ich meine Kolleginnen von BMS vorstellen, die mich heute begleiten. Frau Dr. Beckers zu meiner Linken ist verantwortlich für den Bereich Medizin bei den Urogenitaltumoren, Frau Dr. Kupas ist verantwortlich für die Biostatistik, und Frau Dr. Herrmann zu meiner Rechten aus dem Bereich Market Access ist zuständig für das Dossier. Ich selbst leite den Bereich Medizin in Deutschland.

Für Nivolumab ist das therapeutische Gebiet Nierenzellkarzinom bereits die vierte Indikation, für die es die frühe Nutzenbewertung durchläuft und damit die zweite Indikation, die heute in der Anhörung ist. Das Ergebnis der Nutzenbewertung durch das IQWiG, Herr Professor Hecken, haben Sie ja freundlicherweise schon kurz zusammengefasst. Deswegen möchte ich mich auch kurz fassen und noch einmal betonen, dass die zentrale Nivolumab-Zulassungsstudie nach einer prospektiv definierten Interimsanalyse vorzeitig beendet wurde, da sich beim Gesamtüberleben ein deutlicher Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus abzeichnete. Diese Vorteile waren auch bei der Morbidität und im Nebenwirkungsprofil vorhanden.

Charakteristisch für das Nierenzellkarzinom ist, dass es oftmals sehr lange nicht diagnostiziert wird und erst bei größerem, fortgeschrittenem Wachstum oder dann entdeckt wird, wenn sich bereits Metastasen an anderen Organen gebildet haben. Sie können dann oftmals nicht mehr operativ entfernt werden. Für Patienten in dieser Phase werden Wirkstoffe wie Nivolumab besonders wichtig, die unabhängig von der Vortherapie ansetzen können, ein eher niedriges Nebenwirkungsspektrum haben und somit die Lebensqualität erhalten oder sogar verbessern können.

Das bringt mich zum ersten Punkt, den ich adressieren möchte – Sie hatten es schon angedeutet –, zur Übertragbarkeit des Nutzens für das Anwendungsgebiet Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus. Begründet durch den gängigen Therapiealgorithmus, konnten keine Patienten mit einer Temsirolimus-Vorbehandlung in die Studie eingeschlossen werden. Nivolumab hat zudem ein komplett anderes Wirkprinzip als mTOR-Inhibitoren oder antiangiogenetisch wirkende Medikamente. Es aktiviert Abwehrzellen des Immunsystems, um den Tumor zu bekämpfen. Hierin liegt auch begründet, dass Nivolumab unabhängig von den zugelassenen Vortherapien beim Nierenzellkarzinom wirkt. Es gibt daher aus unserer Sicht keinen Grund, warum die Ergebnisse nicht auf eine andere Vortherapie übertragen werden können. Diese Meinung vertritt im Übrigen auch die EMA, die von einer ähnlichen Wirksamkeit von Nivolumab bei Patienten mit antiangiogenetischen Substanzen und mit Temsirolimus in der Vortherapie ausgeht. BMS teilt diese Sicht

und sieht aus diesem Grund einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab.

Ein weiterer Punkt, zu dem wir heute in die Diskussion treten wollen, ist das Bilden von Subgruppen nach MSKCC-Score. Das IQWiG hat, begründet auf einen signifikanten Interaktions-p-Wert, eine getrennte Betrachtung der Subgruppen nach dem MSKCC-Prognose-Score vorgenommen. Diese Interaktion sieht man jedoch nicht konsistent über verschiedene Subgruppen bei anderen Scores, die ebenfalls die Prognose der Patienten abbilden. Insbesondere sieht man beim Heng-Score keinen Hinweis auf Interaktion. Der Heng-Score beinhaltet zusätzlich zu den Komponenten des MSKCC-Scores noch weitere Merkmale und ist somit aus unserer Sicht ein für die Prognose präziserer Score. BMS ist daher der Ansicht, dass das Merkmal des MSKCC-Scores als Effektmodifikator für das Gesamtüberleben als Zufallsbefund zu sehen ist und der erhebliche Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gilt. Die Details dazu liegen Ihnen in der Stellungnahme vor. Aus diesem Grund vertritt BMS die Auffassung, der Zusatznutzen ist für die Gesamtpopulation und nicht für einzelne Subgruppen zu bewerten.

Zu meinem dritten Punkt: Die Rücklaufquoten der Fragebögen zur Morbidität und Lebensqualität sind im Dossier korrekt dargestellt, und die Analysen sind vollumfänglich zu bewerten. Zudem regte das IQWiG an, dass für den EQ-5D VAS auch eine Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 Millimetern zusätzlich dargestellt werden sollte. Dieser Anregung sind wir nachgekommen und können konsistent einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus zeigen. In die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung mit einer MID von 10 Millimetern ergab sich fast eine Verdreifachung der Medianzeit bis zur Verschlechterung und ein absoluter Vorteil von 7,8 Monaten zugunsten von Nivolumab. Damit wird der erhebliche Zusatznutzen in der Gesamtschau eindeutig bekräftigt.

Abschließend möchte ich noch einmal kurz auf die Messung der Lebensqualität eingehen. BMS hat in seiner Zulassungsstudie Daten zur Lebensqualität erhoben, einmal mit einem krankheitsspezifischen Instrument, dem FKSI-DRS, des Weiteren in Form eines multiattributiven generischen Instrumentes zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem EQ-5D. Für den EQ-5D wurden Werte mit VAS sowie der Index dargestellt. Die Analysen der Werte, die mit beiden Instrumenten erhoben wurden, hat das IQWiG in dem Endpunktkomplex Morbidität und Lebensqualität dargestellt. Diese grundsätzliche Wertschätzung der Daten unterstreicht, dass das Unternehmen valide Daten zum Endpunktkomplex Morbidität und Lebensqualität dargestellt hat. Ergebnisse der Analysen der Daten des EQ-5D-Index stimmen stark mit denen des EQ-5D-VAS überein. Wir sehen darin eine weitere Bestätigung des EQ-5D-Index-Wertes als valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität.

Ich habe mich hier auf die wesentlichen Aspekte der Stellungnahme konzentriert, möchte jedoch nicht unerwähnt lassen, dass BMS in sehr vielen Punkten mit der Stellungnahme des IQWiG übereinstimmt. In der Gesamtschau sehen wir jedoch einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab für alle Patienten, da wir in allen vier Nutzenkategorien überzeugen konnten. Insbesondere das extrem positive Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Everolimus rechtfertigt das Ausmaß „erheblich für alle Patienten unabhängig vom MSKCC-Score“. – Vielen Dank. Gerne treten wir mit Ihnen in den Dialog ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr May. – Herr Dr. Eyding hat sich gemeldet. Ich würde gern zunächst nur eine Frage an die DGHO und an die DGU stellen.

Die DGHO sagt in ihrer Stellungnahme, dass die Subgruppe der Patienten nach Vorbehandlung mit Temsirolimus als eigene Untergruppe wenig sinnvoll sei, während ich aus der Stellungnahme der DGU herauslese, dass auch, wenn diese Vortherapie nicht untersucht worden ist, für Patienten nach

der Vortherapie in entsprechender Art und Weise doch eine eigenständige Subgruppe durchaus zielführend sein könne. Das ergibt sich mittelbar auch aus der Stellungnahme der AkdÄ, und deshalb sollten wir, bevor wir uns mit Effektmodifikationen beim Gesamtüberleben auf der Basis von MSKCC-Prognose-Scores beschäftigen, zunächst einmal mit der Frage befassen, wie es mit der Gruppe der in der hier beschriebenen Weise vorbehandelten Patienten aussieht und ob dies ein klinisch relevanter Parameter ist oder nicht, damit wir das schon einmal ein Stück weit andiskutiert und abgearbeitet hätten, bevor wir dann eben, wie gesagt, in die filigraneren Diskussionen gehen.

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, vielleicht die DGHO, Herr Professor Staehler, und dann die Urologen. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Staehler (DGHO): Die Subgruppe der Hochrisikopatienten nach dem MSKCC-Score findet sich in der klinischen Realität nicht wirklich ausgeprägt wieder. So kann man sagen, dass nur ungefähr 4 Prozent aller Patienten, die eine metastasierte Situation haben, in diese Gruppe hineinspielen und behandelt werden. Temozolomid hat in dieser Gruppe im klinischen Alltag so gut wie keinen Stellenwert mehr. Das heißt, die Substanz wird eigentlich für diese Patienten nicht mehr eingesetzt, insbesondere auch deshalb, weil es keine klaren Empfehlungen für eine weitere Therapie gibt.

Man muss unterscheiden, ob diese Patienten therapiefähig sind – dann werden sie einer Therapie in der Regel auch mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor zugeführt – oder nicht; dann erfolgt gar keine Behandlung. Das heißt, Patienten nach einer Temozolomid-Vorbehandlung finden sich in der Realität so gut wie überhaupt nicht. Wir betreuen in München zum Beispiel etwa 15 Prozent aller metastasierten Patienten der Bundesrepublik, und wir haben in den letzten sechs Jahren keinen einzigen Patienten mit Temozolomid behandelt. Das unterstreicht die klinisch relevante Situation, dass eben diese Patienten so nicht zu testen sind, geschweige denn in einer Studie oder im klinischen Alltag einzuschließen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für die Urologen Herr Miller oder Herr Johannsen. Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Wir würden ergänzend zu dem, was Herr Staehler gerade geäußert hat, sagen, dass vor allem in der Second-Line – unabhängig davon, dass Temozolomid wenig eingesetzt wird, was wir bestätigen würden – die ursprüngliche Klassifikation nach dem MSKCC-Risiko-Score keine Rolle mehr spielt, weil wir auch wissen, dass sie für die weitere Behandlung einfach irrelevant ist, sodass man in der Second-Line die Entscheidung auf Basis anderer Kriterien trifft, beispielsweise anhand dessen, ob der Patient für die nächste Therapie von seinem Allgemeinzustand her noch behandlungsfähig ist, und solcher Dinge mehr. Das ist aus meiner Sicht kein klinisch relevantes Entscheidungskriterium für die Situation, in der wir Nivolumab einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – AkdÄ, möchten Sie dazu etwas sagen, oder sollen wir es auf die nächste Fragerunde verschieben?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Dass Patienten, die Temozolomid bekommen, nicht als Kontrollgruppe infrage kommen, ergibt sich schon daraus, dass mTOR-Inhibitor in der Regel nicht zweimal hintereinander gegeben wird. Temozolomid wird wenig eingesetzt. Es war aber vor der Entwicklung von Cabozantinib und von Nivolumab meines Wissens das einzige Medikament, das einen deutlichen Überlebensvorteil gezeigt hatte, und dies eben in der Gruppe der Patienten mit einem schlechten Motzer-Score.

Daher kam ja auch der Ansatz, dass der pU den Motzer-Score einbezogen hat, hier zwar nicht als sekundären Endpunkt, aber als präspezifizierte Subgruppenanalyse.

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

Frau Dr. Beckers (BMS): Wir haben sie nach den entsprechenden Risiko-Scores stratifiziert, um eine gleichmäßige, balancierte Verteilung der verschiedenen Risikogruppen in unserer Studie in beiden Behandlungsarmen zu gewährleisten. Die Studie war nicht darauf gepowert, einen Unterschied in der Wirksamkeit von Nivolumab in den unterschiedlichen Risikogruppen einzuschätzen. Es gibt keinerlei Belege, keinerlei valide Leitlinienempfehlung oder Studien, was für Patienten nach Temsirolimus-Vorbehandlung dann in der Zweitlinie gegeben werden sollte.

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

Herr Dr. Eyding: Ich verlasse das Thema jetzt. Ich habe eine Frage zur Übertragbarkeit der Studie. Mir ist aufgefallen, dass das Ersterkrankungsalter nach dem, was in den Leitlinien berichtet worden ist, mit 68 oder 72 Jahren bei Männern und Frauen deutlich höher ist als das, was in der Studie betrachtet worden ist; da beträgt es wohl nur 61 und 62 Jahre, und die über 75-Jährigen machen nur 10 Prozent der Studienpopulation aus. Gleichwohl sieht man eine starke Interaktion auch für das Alter, gerade bei dem Cut von 75 Jahren, wobei man bei den über 75-Jährigen eben keinen Effekt mehr sieht bzw. sogar eine numerische Effekturnkehr beim Gesamtüberleben und auch mehr UEs.

Wie können Sie mich sozusagen beruhigen, dass diese Studie dennoch für die Behandlungssituation repräsentativ ist, wenn das Ersterkrankungsalter eigentlich deutlich höher ist und wir in dieser Altersgruppe in der Studie eigentlich gar keinen Effekt sehen, sondern eher einen ganz schlechten Effekt? Man müsste mir einfach noch einmal erklären, wie es dazu kommt, dass so viel jüngere Patienten in dieser Studie sind, als man von dem Ersterkrankungsaltersschnitt in Deutschland eigentlich erwarten würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Beckers, bitte.

Frau Dr. Beckers (BMS): Die Frage der Übertragbarkeit – real world, Studie und vice versa – ist ja ein generelles Problem. Wir müssen einfach die Studie von den Einschlusskriterien und von den Ausschlusskriterien einheitlich gestalten.

Zu Ihrer Frage, wie ich Sie beruhigen kann, dass die Studiendaten übertragbar sind: Natürlich hat sich auch die EMA und haben sich auch die Zulassungsbehörden in ihrem Assessment mit der Frage der Übertragbarkeit und auch mit der Altersgruppe genau befasst, und sie sehen eindeutig, dass die Studie generell übertragbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Was sind denn die Argumente, weswegen es zu dieser Abweichung kommt? Dass die EMA das feststellt, mag ja so sein. Aber was sind die Argumente dafür?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Beckers.

Frau Dr. Beckers (BMS): In unserer Studie war das Einschlusskriterium für das Alter mindestens 18 Jahre. Es sind Patienten im Alter von 18 bis 88 Jahren eingeschlossen worden, basierend eben auf diesen Einschlusskriterien, die gefordert wurden – mindestens eine antiangiogenetische Vorthera-

pie –, und am Ende des Tages ist dieses Ergebnis dabei herausgekommen. Über 75 Jahre – da stimme ich Ihnen zu – sind es 9 Prozent der Patienten, die eingeschlossen wurden, was für eine klinische Studie bereits sehr viel ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, Nachfrage? – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Indirekt dazu: In der Nutzenbewertung des IQWiG finde ich keinerlei signifikante Effektmodifikation für das Alter, zumindest für das Stratum, was getestet wurde, über 65, unter 65. Insofern bin ich über die Frage von Herrn Eyding etwas überrascht, nach welcher Effektmodifikation Sie da geschaut haben und an welchen Endpunkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte; lindern Sie die Überraschung von Herrn Rasch.

Herr Dr. Eyding: Ich versuche es, ja. – Ich habe bei dem Endpunkt Overall Survival bei dem Cut von 75 Jahren einen Interaktions-p-Wert von 0,12, und er ist auch entsprechend im Dossier so abgebildet. Das wäre auch noch eine Frage gewesen. Ein Teil der Beruhigung könnte darin bestehen, dass man die Effekte für die drei Gruppen hätte, nämlich für kleiner 65, für 65 bis 75 und für größer 75. Da ergibt sich ja auch ein Interaktions-p-Wert von 0,22; das heißt, das verfehlt den Hinweis nur knapp. Wenn es da jetzt gar keinen Trend gäbe oder das bei den 65- bis 75-Jährigen genauso gut aussähe wie bei den unter 65-Jährigen, dann wäre das möglicherweise eine gewisse Beruhigung. Vielleicht haben Sie es im Kopf, wie da die Effekte aussehen. Das wäre ein Punkt, der da ein bisschen lindern könnte. Aber die Interaktion kommt aus diesen 0,12 für die 75-Jährigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch, dann antworten Sie. Danach würde ich aber gerne dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben.

Herr Dr. Rasch (vfa): Nur eine Replik dazu: Wenn man sich genügend Strata anschaut, wird man schon irgendwo einen gleichen Hinweis finden. Ein starker Beleg für eine Interaktion sieht für mich anders aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, okay. – Frau Dr. Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Vielleicht noch kurz dies: Wir haben uns vier verschiedene Kategorien des Alters angeschaut, und wir sehen nur bei dieser einen einzigen einen Hinweis auf Interaktion; daher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es ein falsch positiver Effekt ist, relativ groß. Gerade wenn man sich den Trennpunkt 65 Jahre anschaut, ist der Interaktions-p-Wert von 0,8455 sehr groß. Von daher gehen wir nicht davon aus, dass da wirklich eine Interaktion stattgefunden hat. Die Subgruppe der 75-Jährigen ist sehr klein. Von daher kann es einfach ein Zufallsbefund sein.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich komme noch einmal auf den MSKCC-Score zurück. Es war ja nicht das IQWiG, das die Subgruppe definiert hat, wie Sie, Herr May, am Anfang geschrieben haben, sondern es ist die Subgruppe, die BMS in seiner Studienplanung, in seiner Auswertung und im Studienbericht definiert hat. Sie als BMS haben also diesem Merkmal eine größere Bedeutung beigemessen. Sie haben das insbesondere eben auch als Stratifizierungsmerkmal genommen, was ja auch eine Gleichverteilung sicherstellen soll. Das heißt, Sie haben dem auch eine inhaltliche Bedeutung gegeben. Diese Stratifizierungsmerkmale sind bei Subgruppenanalysen natürlich dann von besonderer Bedeutung, weil sie eine größere Sicherheit geben; das kann man in der allgemeinen Subgruppenliteratur nachlesen.

Frau Beckers, Sie haben eben gesagt, die Studie sei nicht auf Unterschiede gepowert gewesen. Sie haben hierbei vergessen, dass Sie hier eine starke Interaktion haben, nämlich einen p-Wert unter 0,05 für eine von Ihnen vorab definierte Subgruppe. Es geht also nicht darum, alleine zu sagen, es gibt hier keinen statistisch signifikanten Unterschied in einer Subgruppe, sondern Sie haben auf Basis einer von Ihnen vorab definierten Subgruppenanalyse einen Nachweis für eine Modifikation, und dann ist eine Gesamtaussage eben nicht statthaft. Das ist eine ganz übliche Sache. Wenn Sie da eine andere Power hätten haben wollen, hätten Sie die Studie anders durchführen müssen.

Wenn Sie sagen, die Heng-Kriterien wären jetzt sinnvoller, Sie gleichzeitig aber sagen, Sie haben den MSKCC als Stratifizierungsmerkmal genommen, um inhaltlich eine Gleichverteilung sicherzustellen, was bedeutet das denn dann für die Relevanz Ihrer Studie, wenn Sie jetzt ein falsches Stratifizierungsmerkmal gewählt haben? Ist dann die Studie nicht an sich weniger aussagekräftig? Ich würde so weit nicht gehen; aber irgendwie beißen sich Ihre Argumente immer ein bisschen in den Schwanz: Auf der einen Seite sagen Sie, das ist ein wichtiges Merkmal, und wir wollten aber sicherstellen – –, auf der anderen Seite, wenn Sie dann ein Subgruppenergebnis sehen, das Sie selbst vorab geplant haben, wollen Sie es dann nicht wahrhaben? Das passt irgendwie nicht zusammen. – Vielleicht können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Kupas. – Ich halte nur für das Protokoll fest, dass Herr Mehlig um 13.12 Uhr eingetroffen ist. – Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Wir haben beide Merkmale in der Studie untersucht, und wir haben uns für eines für die Stratifizierung entschieden – Frau Beckers kann vielleicht noch etwas dazu sagen, warum es der MSKCC-Score war –, weil wir einfach einen Prognose-Score brauchen, um die Patienten entsprechend zu balancieren und dann auch auswerten zu können, weil die Ereignisse später eintreten. Der Heng-Score und der MSKCC-Score sind nicht unabhängig, und wir sehen bei den Heng-Kriterien überhaupt gar keine Interaktion. Von daher gehen wir davon aus, dass es ein Zufallseffekt ist, dass hier diese Interaktion aufgetreten ist. Natürlich war es Stratifizierungsmerkmal; trotzdem sind auch bei den Heng-Kriterien die Gruppen relativ balanciert, und da sehen wir wirklich gar nichts – der p-Wert ist relativ groß, größer 0,5 –, und von daher denken wir, es war an dieser Stelle ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender) :Ergänzung Frau Beckers, dann Herr Fetscher.

Frau Dr. Beckers (BMS): In Ergänzung zu meiner Kollegin Frau Kupas noch einmal zur Klärung, warum wir uns für zwei Risiko-Scores entschieden haben: Der MSKCC-Score ist weltweit der verbreitetere, er ist älter als der Heng-Score, und er war zu Beginn der Studie eben bereits etabliert. Der Heng-Score wurde später entwickelt, auf der Basis der damals zugelassenen Zweitliniensubstanzen. Er ist validiert worden. Die Studie begann 2012; 2015 war die Validierung des Heng-Scores abgeschlossen. Es liegen Daten für die Validität des Heng-Scores vor, basierend auf allen aktuell zugelassenen Substanzen – das liegt für den Motzer-Score nicht vor –, und der Heng-Score ist auch derjenige, der zum Beispiel von den Leitlinien, gerade der nationalen S3-Leitlinie, für die Risikostratifizierung empfohlen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):Herr Dr. Fetscher, bitte.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):Wenn man sich die beiden Scores ansieht, sind sie ja zu 90 Prozent klinisch deckungsgleich: Karnofsky, Zeit seit Diagnose, Hämoglobinwert, Kalzium; das ist ja alles völlig gleich. Der einzige Unterschied ist: Thrombozyten und Neutrophile statt LDH. Als 30 Jahre klinisch tätiger

Onkologe kann ich Ihnen sagen: Die beiden Scores haben sicherlich durch verschiedene Zeitpunkte und verschiedene Populationen und Publikationen für Sie ein stark unterschiedliches Gewicht; für Kliniker liegen diese beiden Scores doch sehr nahe beieinander, und deswegen können Sie, glaube ich, auch hier nicht so überzeugend vertreten, dass der eine Score für Sie gut ist und der andere Score für Sie schlecht ist.

Sie sind beide brauchbar. Es gibt eine historische Entwicklung zwischen beiden Scores. Der eine spiegelt ein bisschen angiologische Parameter; die Thrombozyten und die Neutrophilen sind im Motzer-Score nicht erfasst. Aber ich kann den Riesenunterschied, den Sie zwischen diesen beiden Scores machen, als Kliniker nicht nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Beckers, Frau Kupas, Herr Rasch.

Frau Dr. Beckers (BMS): Wir sehen das auch so. Wir sehen keine Unterschiede im Nutzen von Nivolumab je nach Auswertung von Heng-Score oder Motzer-Score. Wir möchten nur betonen, dass der Heng-Score eben für die Patienten validiert ist, die mit einer antiangiogenetischen Therapie vorab behandelt wurden, und das ist die Situation, die in dieser Studie abgebildet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Es geht gar nicht darum zu sagen, welcher Score besser oder schlechter ist, sondern wir sehen einfach bei den Heng-Kriterien überhaupt gar keine Interaktion und beim MSKCC eine Interaktion, und wir haben auch andere Faktoren, die die Prognose widerspiegeln, bei denen wir auch keine Interaktion sehen. Deswegen vermuten wir, dass der Interaktionstest an dieser Stelle einfach ein Zufallsbefund war. Es geht gar nicht darum zu sagen, welcher Score der richtigere ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Wenn man sich das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse anschaut, so ist es, aus der IQWiG-Methodik folgend, ein Beleg; der p-Wert für den Interaktionstest liegt bei 0,48. Wäre dieser p-Wert jetzt bei 0,051 gewesen, wäre das ein Hinweis für eine Effektmodifikation, und dann hätte es für die Subgruppe mit der günstigeren intermediären Prognose da auch einen Anhaltspunkt für nicht ... (akustisch unverständlich) gegeben. Man muss sich auch bei dem Ergebnis anschauen: Es gibt keinerlei Effektkumkehr. Das obere Konfidenzintervall liegt bei 1,02. Das Ergebnis ist also knapp signifikant für diese getrennt betrachtete Subgruppe. Was die IQWiG-Methodik eben in diesem Fall gar nicht berücksichtigt, ist der Power-Verlust für diese Subgruppe. Das sollte man sich vielleicht bei der Betrachtung dieses Ergebnisses noch einmal vor Augen führen. – Danke.

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

Herr Dr. Kaiser: Dazu nur eine Anmerkung; danach habe ich aber eine andere Frage zu einem anderen Komplex. Ich bin gespannt, ob der vfa in den nächsten knappen Situationen, die anders herum sind, auch mit knapper Signifikanz und knappem Konfidenzintervall ober- oder unterhalb argumentiert. Es ist mir neu, dass Sie eine solche methodische Richtung einschlagen, in der Sie plötzlich mit „knapp signifikant“ oder „nicht signifikant“ argumentieren. Ich glaube, da müssen Sie schon konsistent bleiben.

Meine konkrete Frage bezieht sich aber jetzt auf ein anderes Thema, und zwar auf die Rücklaufquoten. Herr May, Sie haben eben beschrieben, dass die Angaben im Dossier korrekt seien. Das nehmen wir jetzt erst einmal so hin. Unser Punkt war ja, dass Ihre Angaben im Dossier inkonsistent zu Ihrem

eigenen Studienbericht waren; das war ja unser Problem. Sie haben jetzt eine Erklärung dafür geliefert, und zwar ist das wohl offenbar, so sage ich einmal, durch eine technische Zuordnung geschehen, nämlich dadurch, dass Fragebögen – das sage ich jetzt, damit alle mitgenommen werden –, die zur Base-Line, also zum ersten Erhebungszeitpunkt, erhoben worden sind, aber nachdem das Medikament gegeben worden ist, fälschlicherweise nicht diesem ersten Zeitpunkt zugeordnet worden sind, sondern dem zweiten Zeitpunkt nach vier Wochen. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Es ist so, wir haben da eine Diskrepanz zwischen den Rohdaten und den dann daraus entstehenden Analysedaten in ADAM-Datensätzen. In den Rohdaten ist es richtigerweise zu Base-Line zugeordnet worden, und dann ist einfach ein ganz formaler Prozess gelaufen, dass dieser Zeitstempel angeschaut wurde, und in den ADAM-Daten wurde es dann eine Woche später gesetzt, weil eben zum Zeitpunkt der Medikation oder kurz danach der Zeitstempel gesetzt wurde. De facto ist es so: Wir haben da so ein elektronisches System, und da kann das passieren: Wenn der Arzt zu spät auf „Okay“ drückt, dann ist der Zeitstempel nach der Dosis. Aber es ist trotzdem zur Base-Line erhoben worden. Wir haben uns dann an den Rohdaten orientiert, und deswegen haben wir eben mehr Patienten unter Base-Line.

Es gibt noch einen zweiten Grund für die Abweichung: Die Tabellen im CSR zeigen nur die Patienten pro Zeitpunkt, und wir zeigen immer Zeitpunkt plus mindestens einen Nachfolgezeitpunkt, weil wir Change von Base-Line auswerten. Die Base-Line-Zeile hat also Base-Line und mindestens irgendeinen Nachfolgezeitpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wenn ich darauf eingehen darf: Diese Inkonsistenz war für uns auch nicht das Problem, weil die Frage, welche Grundgesamtheit von Patienten in diesen Auswertungen zu den Rücklaufquoten enthalten ist, genau durch die Methodik erklärt war, aber eben nicht dieser Unterschied zwischen Woche null und Woche vier. Das heißt einfach, das, was im Studienbericht steht, ist durch eine technisch fehlerhafte Zuordnung so nicht richtig, aber das, was im Dossier steht, ist richtig.

Was jetzt auf Basis Ihrer Stellungnahme auffällt, ist Folgendes: Sie haben gesagt, dass bei etwa 50 Patienten – das sind ja nicht so wenige – eine solche Fehlzuordnung technischer Natur stattgefunden hat. Diese Fehlzuordnung hat zum einen ganz offensichtlich nur in dem Nivolumab-Arm stattgefunden – vielleicht können Sie dazu noch sagen, warum –; zum anderen entspricht die Zahl der Patienten, von denen Sie gesagt haben, sie seien fehlzugeordnet worden, etwa 50, nicht der Zahl der Patienten, die dann in Woche null in Ihrer Auswertung im Vergleich zum Studienbericht zusätzlich ausgewertet werden. Letzteres mag dadurch erklärt sein, dass Sie die andere Grundgesamtheit haben, nämlich diejenigen, die auch einen Post-Base-Line-Wert haben. Aber das wäre eben meine Frage. Diskrepanz 50 zu 34 ist die eine Frage, warum nur bei Nivolumab, ist die zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Die Diskrepanz lässt sich dadurch erklären, dass es wirklich zwei verschiedene Tabellen sind. Es sind auch nicht nur Patienten im Nivolumab-Arm gewesen. Wir haben in beiden Armen dann natürlich mehr Base-Line-Patienten gehabt, und wenn wir dann die Patienten darstellen, die Base-Line plus mindestens einen Nachfolgezeitpunkt haben, kommen wir zu den Zahlen, die wir im Dossier haben. Ich habe die exakten Zahlen nicht, weil ich natürlich von den globalen Kollegen

diese 50 Patienten als Zahl genannt bekommen habe; aber sie sind in beiden Armen aufgetreten, und in beiden Armen ist korrigiert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist nun nicht ganz unwichtig, weil Sie hierzu ja auch entsprechende Daten und auch noch einmal Sensitivitätsanalysen nachgereicht haben. Das klingt für mich tatsächlich auf Basis der Daten nicht plausibel, dass es in zwei Armen ist. Wie viele Patienten waren denn im Nivolumab-Arm und wie viele in dem anderen Arm fehlzugeordnet zu Base-Line?

Frau Dr. Kupas (BMS): Wie gesagt, die Antwort weiß ich nicht genau. Ich habe nur diese absolute Anzahl von 50. Ich weiß aber, dass es in beiden Armen stattgefunden hat. Dadurch, dass diese Tabellen komplett unterschiedlich aufgesetzt sind, ist es auch schwer nachzuhalten, wo die Patienten genau sind. Ich habe nur exakt nachgefragt, und unsere Tabellen im Dossier entsprechen den Rohdaten, wie sie in der Datenbank hinterlegt sind. So haben wir dann auch ausgewertet, weil das auch für uns klinisch richtig war, wenn es direkt nach der Dosierung war, dass es trotzdem ein Base-Line-Wert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur als letzte Anmerkung dazu, weil ich nachvollziehen kann, dass Sie das jetzt so nicht sagen können, noch Folgendes: Die Daten, die Sie geliefert haben, die Studienberichtstabelle und die Tabelle im Dossier sowie Ihre Aussage jetzt, dass dies auch im Vergleichsarm stattgefunden hat, sind mit den Daten so nicht kompatibel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da müssten Sie also noch einmal nachschauen.

Frau Dr. Kupas (BMS): Dazu kann ich jetzt nichts sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Es wäre nur ganz hübsch, wenn man es vielleicht aufklären könnte. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich noch einmal ganz kurz zurück zu den Scores. Ich hätte da noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften. Ich weiß nicht, ob das okay ist, oder wird es jetzt hier noch thematisiert?

Ich wollte noch einmal fragen: Wie ist das denn, wenn man sie vergleicht? Dann ist ja ein Großteil der Variablen, die erhoben werden, identisch. Die Frage ist: Wenn man jetzt in einem Fall eine Effektmodifikation sieht und in dem anderen nicht – Ganz kurz einmal: Wo sich das unterscheidet, ist ja entweder der LDH-Wert beim Motzer-Score und sind eben bei den Heng-Kriterien die Granulozyten oder die Thrombozyten, wenn sie erhöht sind. Welche Rolle spielt das in der Klinik? Ist da ein Unterschied, oder wie schätzen Sie das ein, weil es ja ein bisschen ungewöhnlich ist? Wenn sich da einmal eine Effektmodifikation zeigt oder nicht, ist das ein relevanter Unterschied, dass man sozusagen sagt, man guckt jetzt mehr auf das eine und guckt Laktat-Dehydrogenase gar nicht mehr an, oder ist das eigentlich in der Größenordnung vergleichbar, um etwas über das Risiko der Patienten zu sagen? Dann würde das mehr in die Richtung gehen, dass das vielleicht eine zufällige Aufteilung wäre, weil die Variablen, die etwas über den Allgemeinzustand sagen, wie Karnofsky, Zeit bis zum Therapiebeginn usw., ja in beiden Scores genau die gleichen sind. Es geht einfach darum, dass wir es ein bisschen besser verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich habe gesehen, Herr Professor Miller und Herr Dr. Johannsen haben offensichtlich die Erkenntnisse und die Absicht, die Frage zu beantworten. – Herr Johannsen, bitte schön.

Herr Dr. Johannsen (DGU): Für uns Kliniker spielen die Heng-Kriterien vor der Erstlinientherapie selbstverständlich eine große Rolle, in den Nachfolgetherapien nicht, weil es sehr schwierig ist, sie verlässlich zu erheben. Wenn noch hinzukommt, dass Patienten Komplikationen hatten, wird es ebenfalls schwierig, weil es natürlich Confounder gibt, zum Beispiel bei der Anämie usw.

Für uns ist entscheidend, wie in der Zweit- oder Drittlinientherapie der allgemeine Zustand des Patienten ist, aber nicht der Heng-Score. Auch der Motzer-Score spielt für uns klinisch dort keine Rolle. Wir würden einem Patienten eine Therapie nicht wegen eines LDH-Wertes vorenthalten. Es gibt sehr viele Dinge, die für uns klinisch von Bedeutung sind, auch von der Paraklinik her; aber bestimmte Befunde müssen wir beim Nierenzellkarzinom anders einordnen als bei vielen anderen Tumoren. Diese Einteilung ist sicherlich für die hiesige Stratifizierung nachvollziehbar wichtig gewesen, um eine gewisse Aussagekraft der Studie zu gewährleisten. Aber für uns Kliniker spielt das in den Nachfolgetherapien keine Rolle.

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

Herr Prof. Dr. Staehler (DGHO): Diese Scores verwenden wir eigentlich nur, um uns in Leitlinien zu orientieren, welche Medikamente wir den Patienten anbieten dürfen. Das heißt, sie dienen der Unterscheidung, ob ein Patient in einer Hochrisikosituation Temsirolimus bekommt oder nicht. Ansonsten sind diese Scores zum einen unbekannt in der „normalen“ Therapielandschaft – das heißt, die meisten Kollegen werden sie klinisch nicht einsetzen können, weil sie sie nicht auswendig kennen –, und zum anderen brauchen wir sie, um Studien vergleichbar zu machen, um zu verstehen, welche Studienpopulationen wir dort vorhanden haben. Übersetzt in den Alltag, heißt das nichts anderes als „fitter Patient – gute Prognose“ bzw. „unfitter Patient – schlechte Prognose“, und daran werden sie sich orientieren und für weitere Therapielinien interessieren, ansonsten gar nicht. Da wird am Ende nur die klinische Situation des Patienten herangezogen: Ist er therapiefähig, oder ist er nicht therapiefähig? Ansonsten sind diese Scores nicht wirklich hilfreich.

Frau Dr. Müller: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine Frage, die sich aus der Anhörung zu dem Lungenkarzinom ergibt. Es gibt ja hierbei keine Interaktion mit dem PD-L1-Rezeptorstatus. Meine Frage wäre: Wie viele Proben sind sozusagen anamnestisch aus der First-Line für die Erhebung des PD-L1-Status übertragen worden, und wie viele sind sozusagen an frischen Biopsien für die Zweitliniensituation erzeugt worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Beckers.

Frau Dr. Beckers (BMS): Das kann ich für die einzelnen Proben und für die einzelnen Patienten aus der Hüfte heraus geschossen nicht beantworten. Was wir beantworten können, ist, dass für alle Patienten der PD-L1-Status vor Studienbeginn vorliegen musste, und was wir weiterhin beantworten

können, ist, dass auch hier gezeigt wurde, dass PD-L1 kein guter prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit von Nivolumab ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Wir haben ja gehört, dass das irgendwie eine dynamische Situation sein kann, dass sich der Status eben ändern kann, je nach Behandlung und Behandlungslinie und Vorbehandlung. In der vorherigen Anhörung war es so, dass die meisten Proben anamnestisch erhoben worden sind und die geringere Zahl vor der zweiten Linie, also vor Studieneinschluss. Insofern wäre es schon interessant, wie die Situation vergleichbar ist und ob man das irgendwie mit der Abwesenheit dieses Status korrelieren kann, weil das ja schon erst einmal ein ganz plausibler Befund in der Lunge war, dass das PD-L1-Status-abhängig ist, während es hier eben nicht so ist. Insofern wäre es schon eine interessante Information, noch zu wissen, ob die Situation hier vergleichbar war oder ob das hier total anders war. Vielleicht können Sie das wenigstens hier schon sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Beckers, ja.

Frau Dr. Beckers (BMS): Ich kann sagen, dass wir oben akzeptiert haben – – In dieser Studie, die sowohl aus dem Primarius stammten als auch aus den Metastasen, gibt es ja auch noch einmal Unterschiede, wie Sie bestimmt vorher auch gehört haben, auch je nachdem, welcher Teil – aus dem Primarius oder aus der Metastase – gerade untersucht wurde. Auch hier kann es Unterschiede geben. Ich kann ferner sagen, dass in dieser Studie Proben akzeptiert wurden, die maximal fünf Jahre alt sein durften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Also, die Quantifizierung, die wir gern gehabt hätten, Herr Eyding, bekommen wir nicht. Ich glaube, eben waren es so etwa 60 Prozent, die eben älter waren, und dann eben etwa 40 Prozent, die vor Einleitung der neuen Therapie gezogen wurden. – Ich habe jetzt Herrn Dr. Spehn und dann Herrn Dr. Bartmann. – Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das Thema ist eigentlich schon vorbei. Trotzdem will ich noch eine Frage zum Motzer-Score stellen. Wann haben Sie denn den Heng-Score in die Bewertung hineingenommen? In der Publikation im „New England Journal“ stehen in der Tabelle der Karnofsky, der MSKCC, der Motzer-Score; da steht aber nichts vom Heng-Score. Ist der Heng-Score nach Abschluss der Studie hineingenommen worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Nein, das war eine präspezifizierte Subgruppe, von Anfang an. In der Publikation werden nicht immer alle Subgruppen dargestellt. Aber sie war von Anfang an im Studienprotokoll zur Auswertung vorgesehen, und so ist sie auch im Dossier dargestellt.

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

Herr Dr. Bartmann: Frau Beckers hatte gerade die Metastasierung angesprochen. Da wollte ich einmal nachfragen. Mir ist aus den Unterlagen – es geht hier offensichtlich um fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom – der Anteil der nicht metastasierten Tumoren nicht ganz klar geworden. Könnten Sie das noch einmal sagen? Also, ist das bekannt? Also, es ist sicherlich bekannt. Aber ist es auch ersichtlich, wie hoch dieser Anteil dann war?

Dann auch noch eine Anschlussfrage zum Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Score: Ist das nicht nur für metastasierte Patienten entwickelt worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Beckers.

Frau Dr. Beckers (BMS): In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, die nicht kurativ operabel waren, also lokal fortgeschritten ohne kurative Operabilität zur R₀-Resektion, bzw. fernmetastasierte Tumoren hatten. Aber es waren nur Patienten, die bereits in dieser Phase waren und schon mindestens eine systemische Vortherapie bekommen haben mussten. Das heißt im Prinzip, vor der systemischen antiangiogenetischen Vortherapie war schon das Kriterium erreicht, dass ein lokales Stadium, das nicht operabel ist, nicht mehr gegeben war. Wie viel Prozent der Patienten, kann ich insofern nicht beantworten. Es waren alle Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung bereits mindestens eine Systemtherapie gebraucht haben. – Ihre zweite Frage habe ich jetzt leider vergessen.

Herr Dr. Bartmann: Das war die Frage noch einmal nach dem Score, danach, ob der Motzer-Score nicht nur für metastasierte Nierenzellkarzinome entwickelt worden ist. Wenn Sie das noch beantworten könnten!

Frau Dr. Beckers (BMS): Der Motzer-Score ist – genauso wie auch in dieser Studie angewandt – für Patienten mit lokal fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren entwickelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. – Doch, Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine kurze Frage hinsichtlich Übertragbarkeit der Daten auf Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom; sie waren in der Studie ja ausgeschlossen. Können Sie vielleicht aus anderer Forschung etwas dazu sagen – es gibt ja bei Kinase-Inhibitoren oder bei der antiangiogenetischen Therapie durchaus Unterschiede –, beispielsweise Remissionsraten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Beckers.

Frau Dr. Beckers (BMS): Das Einschlusskriterium in diese Studie war, dass die Patienten eine klarzellige Komponente haben mussten. Das heißt aber nicht, dass es ausschließlich klarzellige Karzinome waren, sondern es konnten auch Mischanteile mit dabei sein. – Erster Punkt.

Zweiter Punkt: Alle anderen Substanzen, mit denen die Patienten entweder vortherapiert sind oder die heute zugelassen sind, haben die breite Zulassung sowohl für Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom als auch mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, weil die Gruppe dieser nicht klarzelligen Nierenzellkarzinome sehr klein ist und eine Studie extra dafür zu etablieren sehr schwierig ist. Wir haben bereits auch Einzelberichte zur Wirksamkeit von Nivolumab bei Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, auch publiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das beantwortet die Frage, Herr Nell? – Ja. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Ja, bitte, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch ein paar Fragen abschließend zu den Patientenzahlen, die das IQWiG ja auch aufgeworfen hat. Zum einen wurde Ihrerseits nur eine Einjahresprävalenz berücksichtigt. Da wollte ich fragen: Warum nur eine Einjahresprävalenz? Das wäre ja dann eigentlich eine Unterschätzung. Wenn man die Anteile des fortgeschrittenen Stadiums sieht, müsste der Anteil der Prävalenz niedriger sein. In einem weiteren Schritt kommen Sie dann zu einer Überschätzung, und am Schluss habe ich noch eine Frage zu der Obergrenze 20 Prozent bei den Patienten, die in das Stadium IV pro-

gredieren. Da haben Sie zwar auf Quellen verwiesen; diese Quellen geben aber 20 bis 30 Prozent an. Sie schreiben in der Stellungnahme dann, dass Sie sich dann nach neueren Werten auf 20 Prozent festgelegt haben, was für mich dann nicht nachvollziehbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Herrmann, bitte.

Frau Dr. Herrmann (BMS): Ich kann nachvollziehen, dass Sie es als schwierig empfinden, diese Zahlen zu verfolgen. Wir hatten die gleiche Schwierigkeit wie Sie, sichere Quellen zu diesen Zahlen zu finden. Die Studien mit den Zahlenangaben, die wir gefunden haben, waren die beste Evidenz, die wir finden konnten. Vom IQWiG war ja auch entsprechende Kritik dazu geäußert worden.

Wir haben versucht, mit der Inzidenz zu den Zahlen eine Untergrenze festzustellen und eine Obergrenze zu finden, die möglichst konservativ geschätzt ist. Deshalb haben wir beschlossen, die Einjahresprävalenz zu nehmen, weil wir denken, sie trifft die Patientengruppe am besten. Wir haben ja auch entsprechend begründet, wie wir darauf gekommen sind. Wir haben einen Mischwert aus der Inzidenz plus Einjahresprävalenz gerechnet.

Wir sind dann in unserem zweiten Schritt, wie Sie richtig gesagt haben, auf diese 20 Prozent gekommen, die wiederum einen Mischwert aus den Zahlen, die wir aus den UICC-Daten und zu O'Reilly und Wolfert gefunden hatten, darstellen, und haben daraus dann diese 20 Prozent errechnet. Das schien oder scheint uns der Weg zu sein, wie man am besten eine konservative Schätzung für die Patientenanteile darstellen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Okay, den letzten Schritt schaue ich mir dann noch einmal an. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass Sie Patientenzahlen in Gänze praktisch konservativ – –, dass sie also unterschätzt sind oder potenziell unterschätzt sind.

Frau Dr. Herrmann (BMS): Es ist so, wie das IQWiG eigentlich auch beschrieben hat: Die Obergrenze ist eher eine Überschätzung, während wir hinsichtlich der Untergrenze denken, dass es natürlich richtig ist, wenn wir da die Inzidenz nehmen, um diese Grenze festzustellen. Das ist das, was wir festgestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine ganz kurze Nachfrage, noch einmal zu der Altersrepräsentativität der Studie. Da würde ich gerne noch einmal um eine Stellungnahme der AkdÄ und auch der Fachgesellschaften bitten, inwiefern man wirklich so annehmen kann, dass es übertragbar ist, so wie die EMA das eingeschätzt hat, wie das der pU einschätzt oder ob man da tatsächlich ein bisschen Probleme hat, dass das so junge Patienten sind. – Vielleicht könnten die jeweiligen Vertreter noch einmal etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Staehler, bitte.

Herr Prof. Dr. Staehler (DGHO): Wir denken, dass die Studienpopulation die zu behandelnde Patientengruppe sehr gut abbildet. In der Regel ist es so, dass wir im Rahmen eines solchen Studienprotokolls natürlich Patienten haben, die wir ausschließen müssen. Insbesondere bei älteren Patienten sind Ausschlusskriterien sehr viel häufiger vorliegend als bei jüngeren Patienten, weswegen diese nicht Eingang in eine derartige Studie finden, was aber im klinischen Alltag nicht dagegen spricht,

dass diese Patienten behandelbar sind, ganz im Gegenteil: Gerade ältere Patienten lassen sich mit dieser Substanz sehr gut behandeln.

Das andere ist auch: Die Patienteninzidenzen in einer metastasierten Situation sind etwas anders. Meist sehen wir hier die jüngeren Patienten und nicht die älteren, die in der Regel die Erkrankung dann schon einer Therapie zugeführt bekommen haben, die ja im überwiegenden Fall, sprich in 80 Prozent der Fälle, kurativ ist und somit nicht mehr in die metastasierte Situation übergeht. Das heißt, gerade bei den jüngeren Patienten finden wir die aggressiveren Tumorformen und die Wahrscheinlichkeit, dass sich diese Patienten in einem Studienprotokoll wiederfinden. Das heißt aber nicht, dass wir glauben würden, dass diese Patienten die Bevölkerung, so wie wir sie später behandeln würden, abdecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Vielleicht noch Folgendes: In der klinischen Entscheidungssituation würden Sie nicht das kalendarische Alter für irgendetwas heranziehen. Das ist einfach unreal. Da müssen Sie überlegen, welche Alternativen Sie haben, und sich fragen, ob das ein Patient ist, der, wie diskutiert worden ist, biologisch für eine Therapie geeignet ist. Dann würden Sie nicht sagen, so, und jetzt ist er 74 Jahre, jetzt bekommt er das nicht mehr. Das findet so einfach nicht statt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fetscher.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Trotzdem besteht hier zwischen Glauben und Wissen ein Unterschied, der uns ja auch beschäftigen kann. Wenn diese Studien so sind, dass sie uns nur helfen zu glauben, dass diejenigen, die die Ausschlusskriterien der Studie negativ erfüllen, also nicht hineinkommen, in der klinischen Realität dann doch behandelbar sind, dann ist das Vertrauen in die beurteilenden Kliniker ja sehr groß und das Vertrauen in eine Studie, uns dabei zu helfen, dies zu definieren, sehr klein.

Das ist eigentlich bedauerlich; denn wenn diese Population so behandelbar ist, wie es hier gesagt wurde, dann wäre es ja sinnvoll gewesen, eine größere Gruppe davon einzuschließen, zu sagen, okay, Herr Miller, klar, wir müssen summarisch klinisch entscheiden, völlig klar, und wir wollen auf gar keinen Fall – die Kliniker nicht und die Industrie aus anderen Gründen auch nicht – durch zu rigide Kriterien gebunden werden.

Gleichzeitig ist es natürlich besser, wenn wir besser definierte Kriterien oder Grenzwerte kennen, die uns helfen, uns über das klinische Urteil hinaus zu entscheiden: Dieser Patient hat einen Nieren-Leber-Funktionsschaden, hat schon eine Pneumonitis hinter sich, hat ein anderes Problem. Wir haben eine Menge Immunprobleme, von denen wir wissen, dass sie kategorisch ausschließen – das ist ja auch gut so –; aber das Spektrum der Kriterien, die uns zu entscheiden helfen, diejenigen Patienten zu behandeln, die die hiesigen Ausschlusskriterien negativ erfüllen, ist für mich zu klein, und da ist auch die Industrie gefordert, uns Studien vorzulegen, die uns helfen, diese Generalisierung im nächsten Schritt, bei der Zulassung, etwas intelligenter zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für diese Anmerkung. Diese Diskussion haben wir ja schon häufiger geführt, dass Studienpopulationen sehr häufig eben doch folgende Frage aufwerfen: Ist das jetzt das Klientel, das am Ende dann möglicherweise tatsächlich in der Masse hier behandelt wird? Aber, wie gesagt, das soll uns nicht von der ständigen Mahnung und Verpflichtung entbinden, möglichst nahe an die tatsächlichen Patientengruppen, die die Versorgungsrealität widerspiegeln, heranzukommen. Das hilft uns nur im Augenblick nicht. Jetzt müssen wir die Frage beantworten: Ist es übertragbar, oder ist es nicht übertragbar? – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Dr. Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Im Anschluss an die gerade geführte Diskussion wollte ich noch einmal auf die Patienten zu sprechen kommen, die mit Temezirolimus vorbehandelt sind. Es ist gesagt worden, sie spielten in der klinischen Praxis keine so große Rolle oder hätten überhaupt keine Bedeutung. Aber die Frage, weil sie ja hier auch als Gruppe definiert sind, richtet sich noch einmal im Besonderen an die AkdÄ, ob man diese Patienten nicht auch als eine Patientenpopulation bewerten muss, die eben eine ungünstige Prognose hat. Mir ist noch nicht so ganz klar geworden, ob dies Patienten sind, die eben auch diesem anderen Kriterium, dem diskutierten Prognosekriterium, irgendwie zugerechnet werden können.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ein klares Ja: Die mit Temezirolimus vorbehandelten Patienten müssen ja entsprechend der Zulassung einen erhöhten Motzer-Score aufweisen. Das sind ja Patienten mit Hochrisiko; ihnen aufgrund dieser Daten Nivolumab zu geben, halte ich für keinen Fehler, sondern für richtig. Nur geht es hier um Bewertung, und wir haben keine Daten, wie die Verläufe bei Temezirolimus-Vorbehandelten sind. Sie haben wir nicht; dass wir das in praxi machen, ist eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Beckers, bitte.

Frau Dr. Beckers (BMS): Es ist absolut richtig, dass wir aus einer randomisierten, klinischen, gegen eine aktive Vergleichssubstanz kontrollierten Situation keine Daten haben, wie Patienten ansprechen, die bereits mit Temezirolimus vorbehandelt wurden. Es gibt aber Daten aus Phase-I- und Phase-II-Studien zu Patienten, die mit einem mTOR-Inhibitor bzw. auch ausschließlich mit Temezirolimus vorbehandelt wurden. Das sind aber natürlich, weil hier die Kriterien anders waren und wir auch hier nur Daten aus einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie in unserem Dossier vorlegen konnten, Daten, die wir jetzt hier nur indirekt heranzuführen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen erneut das Wort geben, um aus Ihrer Sicht die letzte Stunde kurz zusammenzufassen. Herr Dr. May, bitte schön.

Herr Dr. May (BMS): Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, vielen Dank. Ich hoffe, wir konnten Ihre Fragen weitgehend beantworten. Wie im Eingangsstatement bereits erwähnt, war es für uns wichtig, hier mit Ihnen nochmals in den Dialog eintreten zu können. Zusammenfassend möchte ich sagen, dass sich die heutige Diskussion sehr viel um die Gruppe in der Vorbehandlung mit Temezirolimus gedreht hat – wir hoffen zumindest von unserer Seite, diesen Aspekt auch eingehend beleuchten zu können –, des Weiteren natürlich um die Subgruppenbildung auf der Basis des MSKCC-Scores und dessen Korrelation mit dem Überlebensvorteil für Patienten. Aus unserer Sicht ist der MSKCC dafür nicht geeignet. Er dient aus unserer Sicht zur erfolgreichen Stratifizierung von Patientengruppen mit unterschiedlichen Prognosefaktoren in einer klinischen Studie.

Eine Frage ist offen geblieben. Herr Dr. Kaiser hatte die Rücklaufquoten der Patientenfragebögen angesprochen. Hier wollten Sie noch einmal Zahlen zu Nivolumab und Everolimus haben. Wir werden das im Nachgang nachliefern.

Ich möchte zusammenfassend sagen, dass sich unserer Auffassung nach in der Gesamtschau der vorhandenen Datenlage ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogener Vortherapie ergibt. Es handelt sich unserer Auffassung nach um eine nachhaltige und gegenüber der ZVT Everolimus um eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nut-

zens, und zwar in den Kategorien „Verlängertes Überleben“ und „Reduktion von Nebenwirkungen“, ein Thema, das in der heutigen Diskussion überhaupt nicht stattgefunden hat, „Verbesserte Morbidität“ und auch „Lebensqualität“.

Ich bin der Meinung, dass es heute um eine Substanz geht, die, wie vorhin schon angesprochen worden ist, für viele Patienten Grund zur Hoffnung auf ein längeres und besseres Leben gibt. Wenn wir Nivolumab als Ganzes betrachten, so sollte das therapeutische Potenzial dieser Substanz auch in seiner ganzen Breite betrachtet werden und unserer Auffassung nach auch in der abschließenden Bewertung entsprechend berücksichtigt werden. – Vielen Dank noch einmal von unserer Seite für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herr Dr. May, wenn Sie jetzt gerade noch einmal ausdrücklich darauf abheben, dass bestimmte Dinge und bestimmte Daten, die die Überlebenszeitverlängerung, die das Nebenwirkungsspektrum und das UE-Spektrum ansprechen, hier nicht erörtert worden sind, dann ist das kein mangelndes Interesse; vielmehr können Sie davon ausgehen, dass wir a) die Studien gesehen haben, b) die Dossierbewertung und c) Ihre Stellungnahme. Deshalb muss man nicht unbedingt Eulen nach Athen tragen, zumal wir ja in der Stunde zuvor in ähnlichen Spektren auch etwas deutlicher und tiefer dann eben über die Vorteile, die sich bei den Nebenwirkungsprofilen zeigen, gesprochen haben.

Ich sage das nur deshalb, damit das auch im Wortprotokoll so festgehalten ist und der unbefangene Leser am Ende nicht den Eindruck gewinnen muss, dass hier bestimmte relevante Dinge bei der Entscheidungsfindung außer Betracht geblieben sind. Wenn wir hier jedes Mal alles herunterbeten wollen, dann singen wir uns gegenseitig die Stellungnahme vor, und dann dauert es halt noch ein bisschen länger. Das muss aber nicht unbedingt sein.

Danke, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt auswerten und werden dann unsere Entscheidungen zu treffen haben.

Ende der Anhörung: 14.02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

sowie

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

Vorgang: 2015-B-144 Nivolumab

Stand: November 2015

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

Nivolumab

Zur Behandlung des fortgeschrittenen vorbehandelten 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

Beschluss über die Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 21. März 2013: Axitinib

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 prüfendes Arzneimittel:	
Nivolumab	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.
Sunitinib L01XE04 SUTENT®	SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt. (FI SUTENT®, Februar 2015)
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	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. (FI Nexavar®, November 2014)
Everolimus L01XE10 Afinitor®	<u>Nierenzellkarzinom</u> Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.
Pazopanib L01XE11 Votrient®	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. (FI Votrient®, November 2014)
Axitinib L01XE17 Inlyta®	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.
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom. (FI Roferon®-A, Mai 2014)
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. (FI PROLEUKIN® S, September 2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Nivolumab:	1
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	1
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	3
Cochrane Reviews	7
Systematische Reviews	11
Leitlinien	16
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	29
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	31
Anhang:	33
Literatur:	34

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Nivolumab:

Als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Nierenzellkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **868** Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **11** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mRCC	Metastatic renal cell carcinoma
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
RCC	Renal cell carcinoma
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2012 [5].</p> <p>Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 149)</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (Zytokin-Population) sowie Everolimus als zweckmäßiger Vergleichstherapie nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (Sunitinib-Population).</p> <p>Population:</p> <p>Insgesamt lag zum direkten Vergleich von Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib eine relevante Studie vor (AXIS-Studie): Zulassungsstudie von Axitinib: eine noch nicht abgeschlossene offen, parallel durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie. Einschluss von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie (u. a. Zytokin, Sunitinib). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Axitinib oder Sorafenib randomisiert. Zur Beantwortung der Fragestellung war somit aus dieser Studie die Zytokin-Population relevant.</p> <p>Für den Vergleich von Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population lagen keine direkten Vergleichsstudien vor.</p> <p>Endpunkte:</p> <p><u>Mortalität (Endpunkt: Gesamtüberleben)</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib. Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt.</p> <p><u>Morbidität (Endpunkt: Symptomatik)</u></p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der Ergebnisse bewertet, die mit dem Instrument Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Scale (FKSI-DRS) erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument mit 9 Fragen zur Symptomatik. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib. Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Ergebnisse bewertet, die mit dem Instrument FKSI-15 erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um ein</p>
--	--

	<p>krankheitsspezifisches Instrument mit 15 Fragen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib.</p> <p>In der AXIS-Studie wurde auch das generische Instrument EuroQuol (EQ)-5D eingesetzt. Daten für die Zytokin-Population wurden nicht geliefert. Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Axitinib für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Somit gibt es für die Ereignisse Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib. Es ergibt sich für das Ereignis Dysphonie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib. Für die Ereignisse Fatigue und Übelkeit ergeben sich aufgrund der geringfügigen Effektstärke keine Belege für einen größeren Schaden von Sorafenib.</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p>
--	---

Tabelle 2: Axitinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungssituation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Sunitinib („Sunitinib-Population“)	Everolimus	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Zytokinen („Zytokin-Population“)	Sorafenib	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib
<p>a: Für die AXIS-Studie war definiert, dass Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom einzuschließen sind. Laut Fachinformation [3] ist Axitinib für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen. Das Anwendungsgebiet umfasst damit neben Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung. Ob die beobachteten Effekte auch auf diese Patienten übertragbar sind, ist unklar. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der AXIS-Studie nicht auf die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung übertragen.</p>		

<p>G-BA, 2013 [4].</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation Zusammenfassende Dokumentation Stand: 10. September 2013 1 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axitinib (Inlyta®) gemäß Fachinformation1 (Stand: September 2012):</u> Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib: Everolimus b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin: Sorafenib</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib: Ein Zusatznutzen von Axitinib nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ist nicht belegt. b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2009 [3].</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus</p>	<p>Fazit:</p> <p>Everolimushaltige Arzneimittel werden als besondere Arzneimittel gemäß § 73d SGB V in Anlage XI aufgenommen, weil Sie die Kriterien des § 73d SGB V erfüllen.</p> <p>Bei Everolimus bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.</p>

Cochrane Reviews

<p>Coppin, 2011 [2].</p> <p>Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To provide a systematic and regularly updated review of randomized studies testing targeted agents in advanced renal cell cancer.</p> <p>To identify the type and degree of clinical benefit of targeted agents over the prevailing standard of care</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adults with metastatic or locally inoperable renal cell carcinoma, histologically verified at presentation or relapse. - Patients may or may not have received prior systemic therapy [FB-Med: Hier nur Ergebnisse von Studien dargestellt, in denen die Mehrzahl der Patienten vorbehandelt wurden] <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agents with known or presumed molecular targets and known or presumed anti-angiogenesis agents - Classic immunotherapy agents, including recombinant cytokines and their predecessors, were excluded from this definition of targeted therapy, but may have been included as part of the regimen in any study arm. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> - different dose and/or schedule of the same agent(s) - placebo or hormonal control - cytokine control (interferon-alfa) - targeted agent <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - achievement of tumour shrinkage or disease stabilization according to commonly recognized criteria - overall survival or progression-free survival - quality-of-life outcomes - adverse events <p>Suchzeitraum:</p> <p>January 2000 to June 2010.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>25 RCTs (n=7484) (=13 comparisons)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p>

– Cochrane Risk of Bias

3. Ergebnisdarstellung

- Risk of bias was low for studies that were placebo-controlled, had a primary outcome of overall survival, or that evaluated progression by independent radiologic reviewers unaware of the intervention allocation (siehe Anhang)

In Synopse nur Ergebnisse zum second-line treatment dargestellt:

Sorafenib

Pivotal study of second-line sorafenib after cytokine failure: Sorafenib 400 mg twice daily doubled median progression-free survival versus placebo (Escudier(2) 2010), 5.5 versus 2.8 months, respectively, as assessed by independent review (HR 0.44, 95% CI 0.35 to 0.55, $P < 0.000001$).

Subset analysis suggested a similar PFS benefit in different subgroups, including patients over 65 years of age without greater apparent toxicity (Eisen 2008*). There may also be a reduced incidence of brain metastases, an uncommon but devastating complication of the disease (3% and 12% for sorafenib and placebo respectively, $P < 0.05$, Massard 2006*).

Most types of severe adverse events grades 3 or 4 were more common on the sorafenib arm than

symptomatic improvement of sorafenib over placebo on formal quality-of-life assessment with validated QOL (quality of life) measures FACT-G and FKSI (Bukowski 2007*).

There was an initial trend to improved overall survival at study closure (HR 0.71, $P = 0.015$) but this failed to reach the prespecified boundary and has disappeared with further follow up (Escudier 2009*).

There was no significant difference for the ITT (intention to treat) final overall survival analysis: median OS was 17.8 months for sorafenib versus 15.2 months for placebo (HR 0.88, $P = 0.15$).

Everolimus

Following encouraging non-randomized studies in this setting, everolimus was compared to placebo in 410 heavily pretreated ambulatory patients with disease progression on or within 6 months of sunitinib and/or sorafenib (Motzer(2) 2010).

The primary endpoint of progression-free survival was improved from a median 1.9 months for placebo to 4.0 months for everolimus (HR = 0.30, $P < 0.0001$), with an associated 2- month delay in

decline of performance status and no detriment to overall quality-of-life from toxicity.

The probability of remaining progression-free at 10 months on study was 25% on everolimus versus < 2% for placebo.

The remission rate was very low. The main concerns with this agent are reversible immunosuppression, non-infectious pneumonitis, and hyperglycemia.

Pazopanib

study randomized 435 patients to pazopanib 800mg daily or placebo in a 2:1 ratio: 54% had not received prior systemic therapy and the remainder had prior cytokine therapy (Sternberg 2010).

progression-free survival was median 9.2 months for pazopanib and 4.2 months for placebo (HR = 0.46, P < 0.0001), and was significantly improved for both the cytokine pretreated and naive subpopulations as well as those with favourable or intermediate prognostic scores.

remission rate was 30% with pazopanib compared to 3% on placebo (P < 0.001). This benefit did not translate into any improvement in formal quality-of-life measurement.

Second-line targeted agent after cytokine failure

Sorafenib 400mg twice daily is the proven choice as 2nd-line therapy after failure of cytokine therapy for advanced RCC, yielding improved progression-free survival and quality-of-life over placebo (Escudier(2) 2010). Overall survival was not statistically improved on an intent-to-treat basis and again is problematic because of crossover from placebo to active treatment after study closure.

The efficacy of sunitinib after cytokine therapy is based on non-randomized Phase II data not included in this analysis.

Second-line targeted agent after VEGFR inhibitor failure

An increasingly relevant question is the value of second-line agents after initial targeted therapy. No identified studies address this question for patients receiving initial bevacizumab plus interferon.

One large study enrolled patients progressing on or within six months of the oral VEGFR inhibitors sunitinib or sorafenib, comparing the oral mTOR inhibitor everolimus with placebo, the appropriate comparator in this setting (Motzer(2) 2010). Patients were required to have renal cancers with a clear cell component but could also have received cytokine therapy. Median progression-free survival was prolonged from 1.9 to 4 months (HR 0.30),

	<p>accompanied by delayed decline in performance status without adverse effect on quality-of-life. A survival benefit could not be demonstrated on an intent to-treat basis (problem of switching to everolimus arm); a final analysis of survival is awaited.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>1. Following initial interferon therapy, sorafenib improved quality of life and delayed disease growth compared to placebo.</p> <p>2. Following initial targeted therapy with sunitinib or sorafenib, daily oral everolimus delayed cancer growth compared to placebo but did not result in remissions or improve quality of life. Survival was similar but most placebo-assigned patients received everolimus later, making survival interpretation difficult.</p> <p>Several agents with specified molecular targets have demonstrated clinically useful benefits over interferon-alfa, and also after either prior cytokine or initial anti-angiogenesis therapy.</p>

Systematische Reviews

<p>Albiges L. et al., 2015 [1].</p> <p>EAU – European Association of Urology</p> <p>A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically review relevant literature comparing the clinical effectiveness and harms of different sequencing and combinations of systemic targeted therapies for mRCC.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: keine näheren Angaben</p> <p>Intervention: combining or sequencing systemic targeted therapies</p> <p>Komparator: aktive Substanz oder Placebo</p> <p>Endpunkt: primary endpoints: PFS, OS, Secondary endpoints: harms of treatment</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 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</p> <p>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</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): n=24 RCTs für qualitative Betrachtung, n=4 für quantitative Auswertung</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Hier sind die Ergebnisse der qualitativen Bewertung dargestellt</p>

3. Ergebnisdarstellung

Cytokine pretreated patients

Axitinib exhibited impressive PFS in cytokine pretreated patients in a phase 2 study that was confirmed in the phase 3 AXIS RCT [4] for the postcytokine subgroup with a PFS of 12.1 mo.

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 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.

SWITCH-I [12] trial investigating two sequential treatments (sorafenib/sunitinib vs sunitinib/sorafenib) found no significant difference in total PFS, OS, disease control rate, and first-line PFS between the two arms.

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.

Treatment beyond second line

Subgroup analysis within the RECORD-1 trial assessed everolimus as a third-line agent exhibiting a significant benefit regarding PFS versus placebo (4.0 mo PFS vs 1.8 mo; HR: 0.32; p < 0.01).

However, most data are from retrospective cohort studies that explored third-line treatments. These studies provide useful information but are inherently biased.

These studies suggest that <20% of patients proceed to thirdline therapy, and it is likely that such patients represent those with less rapid disease progression. This may explain the reported median PFS of 4 mo and a median OS of 11 mo both in clinical trials and in small cohort studies in this patient population.

Risk of Bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bracarda 2013 [46]	+	?	-	-	+	+	?
Bukowski 2007 [52]	?	+	+	+	+	+	?
Escudier (2) 2010 [2,41]	+	?	+	?	+	+	?
Escudier (3) 2010 [5,47]	+	+	+	+	+	+	?
Hudes 2007 [6]	+	?	+	+	+	+	?
Hutson 2013 [11]	+	+	-	+	+	+	?
Jonasch 2010 [50]	?	?	+	+	+	+	+
McDermott 2013 [53]	?	?	?	?	?	?	?
Motzer (2) 2010 [7,24]	?	?	+	+	+	+	?
Motzer (4) 2013 [31]	?	?	?	?	?	?	?
Motzer (5) 2013 [22]	?	?	?	?	?	?	?
Négrier 2011 [29]	+	+	-	+	+	+	+
Nosov 2012 [10]	?	?	+	-	+	+	-
Procopio 2011 [51]	+	+	-	-	+	+	?
Ratain 2006 [36]	+	+	+	?	+	+	?
Ravaud 2008 [45]	+	+	-	+	+	+	?
Ravaud 2012 [27]	?	?	-	+	+	?	?
Rini (1) 2010 [48,49]	+	+	+	+	+	+	+
Rini (2) 2011 [4]	+	+	-	?	+	-	?
Rini (3) 2012 [54]	+	+	+	+	+	+	?
Rini (4) 2013 [28]	+	+	-	+	+	+	?
Sternberg (1) 2010 [3,42]	+	+	+	+	+	+	?
Yang 2003 [44]	?	?	?	+	+	+	?

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Summarising 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 [11], might be considered as an alternative option. However, current PFS of second-line treatment is limited, with a median of 4–5 mo.

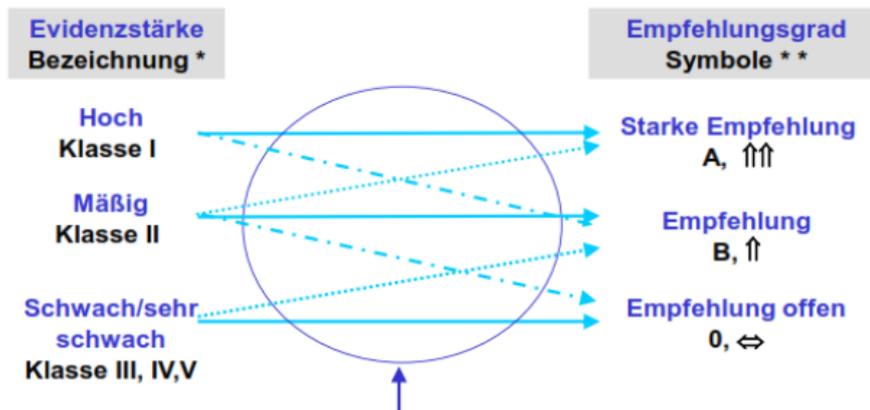
5. Hinweise durch FB Med

RCTs hatten häufig inhomogen vorbehandelte Studienpopulationen, siehe Tabelle 1; Aussagen sind somit einem hohen Verzerrungsrisiko unterworfen

Leitlinien

<p>DKG, 2015 [6].</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft</p> <p>S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</p>	<p>Fragestellung:</p> <p><i>Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</i></p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Schlüsselfragen zur systemischen Therapie in der metastasierten Situation</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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? <p>Methodisches Vorgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Erstellung der Leitlinie wurden zunächst durch die Leitliniengruppe prioritäre Fragestellungen definiert, relevante Fragestellungen gesammelt und beim Kick-off-Treffen der Leitliniengruppe am 29.10.2012 konkretisiert und konsentiert. • Leitlinienadaption: Die Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms wurde im August 2012 durchgeführt und mittels DELBI Auswahl getroffen • Diagnostik, direkter Vergleich systemischer Therapien wurde durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems durchgeführt und Literaturstellen ausgewählt und mittels GRADE-Methodik bewertet • restlichen Themen durch Dr. Loitsch in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppenmitgliedern: Auswahl der Literatur durch Fachexperten • 3 Konsensuskonferenzen mit TED-Abstimmung, finale schriftliche Abstimmung • Col dokumentiert und einsehbar • Suchstrategie veröffentlicht • Evidenztabelle einsehbar

Gründen nicht angeboten werden kann.



Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“). Quelle: AWMF-Regelwerk, modifiziert

Literaturrecherche: Ausgangsrecherche im Januar 2013, Systematische Aktualisierungsrecherche mit Pubmed für den Zeitraum von Januar 2013 bis Januar 2014, durchgeführt am 26.01.2014

Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft

LoE: Verwendung von System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

2.2.3. 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.

2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Experten-konsens (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.

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt.

Empfehlungen

7.3. Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 2++, Starker Konsens)

Evidenzbasis:

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.

7.5. Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.5.2. Zweitlinientherapie

In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen soll Axitinib verwendet werden. Für Axitinib nach Bevacizumab, Pazopanib oder Temsirolimus liegen keine ausreichenden Daten vor. (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+, Konsens)

Evidenzbasis:

320. 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>

In der Zweitlinientherapie nach Zytokinen können Sorafenib oder Pazopanib als Alternative zu Axitinib eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1+, Konsens)

Evidenzbasis:

321. 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.

322. 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>

Nur nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor soll Everolimus eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+, Konsens)

Evidenzbasis:

323. 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>

Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors kann die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) erfolgen (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 2, Konsens)

Evidenzbasis:

324. 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.

Tabelle 11: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie

Therapielinie	Vortherapie	Standard	Option
Zweitlinie	nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib
	nach VEGF-Versagen	Everolimus	
	nach Sunitinib	Axitinib Everolimus	
	nach Temsirolimus	Axitinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	

Hintergrund:

Nach einer Vortherapie mit Sunitinib stehen Axitinib und Everolimus für die Folgetherapie zur Verfügung. Auch hier gilt, dass aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs keine Priorisierung der Therapiewahl erfolgen kann, sodass beide Substanzen als Optionen in der Folgetherapie zugelassen sind. Da die Zulassungsstudie für Everolimus mehr als eine Vortherapie erlaubte, wird die Substanz generell nach Versagen der VEGF-Inhibition empfohlen, wohingegen der Einsatz von Axitinib auf die Zweitlinie beschränkt bleibt. Beide Substanzen stellen damit probate Optionen für vorbehandelte Patienten dar. Einschränkungen für den Einsatz ergeben sich aus der Zulassung. So ist Axitinib lediglich nach einer Vorbehandlung mit Sunitinib oder Zytokinen zugelassen. Everolimus hingegen ist nur auf eine Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor beschränkt.

Das signifikant verbesserte progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) für Axitinib vs. Sorafenib in der AXIS-Studie (6,7 vs. 4,7 Monate; HR 0,665) konnte zwar keine Verbesserung für das Gesamtüberleben erzielen (20,1 vs. 19,2 Monate; HR 0,97), die Ergebnisse sind allerdings konsistent mit einer Netzwerkanalyse (verbessertes PFS: HR

	<p>0,67) und unterstützen damit die Empfehlung für Axitinib in dieser Therapiesituation Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib und Sorafenib ein ähnliches Gesamtüberleben erzielen, ist moderat. Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib zu einem längeren PFS bei ähnlicher Lebensqualität führt, ist niedrig.</p> <p>Die Wahl in der Zweitlinie richtet sich damit nach der in der Erstlinie eingesetzten Substanz. Nach Temsirolimus in der Erstlinie ist formal keine weitere Therapie durch randomisierte kontrollierte Studien gesichert, prinzipiell wird jedoch eine Folgetherapie mit einem VEGFR-TKI empfohlen. Die Beobachtung wird durch die Daten der RECORD-3-Studie unterstützt, die den sequenziellen Einsatz von Sunitinib und Everolimus untersucht hat und Effektivität in der Zweitlinienbehandlung mit Sunitinib aufzeigen konnte [325]. Für Temsirolimus fehlen prospektive Daten.</p> <p>Mit der GOLD-Studie stehen mittlerweile auch Daten zur Drittlinientherapie zur Verfügung. Die Studie testete Dovitinib und Sorafenib nach Versagen eines mTOR- und eines VEGFR-Inhibitors. Das PFS war mit 3,7 und 3,6 Monaten ähnlich, ein Unterschied im Gesamtüberleben konnte nicht generiert werden (11,1 vs. 11,0 Monate) [324]. Diese Daten stützen die Fortsetzung der Tumortherapie mit dem Einsatz eines Tyrosinkinaseinhibitors in der Drittlinie, da die Daten zur fortgesetzten Therapie effektiver erscheinen als in der Placebo-Kontrolle der RECORD-1-Studie (nach VEGF-Versagen: 1,9 Monate) [323].</p> <p><u>Evidenzbasis:</u> 323. Motzer, R.J., et al., <i>Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial</i>. Lancet, 2008. 372(9637): p. 449-56. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228 324. Motzer, R.J., et al., <i>Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial</i>. Lancet Oncol, 2014. 15(3): p. 286-96. 325. Motzer, R.J., et al. <i>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)</i>. in <i>ASCO Annual Meeting Proceedings</i>. 2013.</p>
<p>EAU, 2015 [7].</p> <p>Guidelines on Renal Cell Carcinoma</p>	<p>European Association of Urology (EAU)</p> <p>– →Diagnosis and treatment of RCC</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Update of 2010 version – Development by multidisciplinary panel • Systematic Review on <ul style="list-style-type: none"> • renal biopsy for the diagnosis of RCC (a) • systemic therapy for metastatic RCC (b) • surgical management of T1a RCC (c) • partial nephrectomy vs radical nephrectomy for T1b and T2a RCC (d) • surgical management of non-metastatic RCC with vena caval

thrombus (e)

- lymph node dissection for T2-4N0M0 (f)
 - local therapies for metastases of RCC (g)
 - Search up to the end of November 2013
 - Datenbanken: Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Library of Controlled Clinical Trials, Medline and Embase
 - RCTs or quasi-RCTs für (b)
 - Risk of bias assessment using Cochrane Risk of Bias Tool
- remaining sections updated using a traditional narrative review strategy

LoE modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials.
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial.
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomization.
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.

GoR modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial.
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials.
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality.

7.4 Systemic therapy for advanced/metastatic RCC

7.4.3 Targeted therapies

Recommendations

Systemic therapy for mRCC should be based on targeted agents. (A)

Axitinib is recommended as second-line treatment for mRCC. (A)

Everolimus is recommended for ccRCC patients who have failed VEGF-targeted therapy. (A)

Pazopanib and sorafenib are alternatives to axitinib and are recommended as second-line therapy after failure of prior cytokines. (B)

Sequencing of targeted agents is recommended. (A)

Evidence

341. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):125-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

342. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jan;69(1):64-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>

343. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(1):16-24.

349. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus

sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011 Dec;378(9807): 1931-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>

350. Dror Michaelson M, Rini BI, Escudier BJ, et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. J Clin Oncol 2012;30:abstr 4546. <http://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114>

351. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, 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 May;14(6):552-62.

357. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 2006 Dec;60(3):216-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>

358. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014 Mar 10;32(8):760-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297950>

359. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. Lancet 2008 Aug;372(9637):449-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

360. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010 Sept;116(18):4256-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549832>

361. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer 2012 Feb;48(3):333-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209391>

362. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. Br J Cancer 2012 Apr;106(9):1475-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441644>

7.4.3.1 Tyrosine kinase inhibitors

7.4.3.1.1 Sorafenib

Sorafenib is an oral multikinase inhibitor. A trial compared sorafenib and placebo after failure of prior systemic immunotherapy or in patients unfit for immunotherapy. Sorafenib improved PFS [341] (HR: 0.44; 95% CI: 0.35-0.55; $p < 0.01$). OS improved in patients who crossed over from placebo to sorafenib [342]. A number of studies have used sorafenib as the control arm in sunitinib-refractory disease versus axitinib, dovitinib and temsirolimus. None showed superior survival compared to sorafenib.

7.4.3.1.2 Sunitinib

Sunitinib is an oral tyrosine kinase (TK) inhibitor and has antitumour and anti-angiogenic activity. Sunitinib as second-line monotherapy in patients with mRCC demonstrated a partial response in 34-40% and stable disease > 3 months in 27-29% of patients [343]. [Anmerkung FB-Med: Vorbehandlung mit Zytokinen siehe Ref. 343]

7.4.3.1.3 Pazopanib

Keine Angaben

7.4.3.1.4 Axitinib

Axitinib is an oral selective second-generation inhibitor of VEGFR-1, -2, and -3. Axitinib was first evaluated as second-line treatment. In the AXIS trial (axitinib versus sorafenib in patients with previously failed cytokine treatment or targeted agents), the sample size calculation was based on a 40% improvement in median PFS from 5-7 months in patients receiving axitinib [349]. The overall median PFS was greater for axitinib than sorafenib. The

difference in PFS was greatest in patients in whom cytokine treatment had failed. For those in whom sunitinib had failed, axitinib was associated with a greater PFS than sorafenib (4.8 vs. 3.4 months). Axitinib showed > grade 3 diarrhoea in 11%, hypertension in 16%, and fatigue in 11%. Across all grades, nausea was recorded in 32%, vomiting in 24%, and asthenia in 21%. OS was a secondary end-point of the trial in which crossover was not permitted. Final analysis of OS showed no significant differences between the groups in second-line treatment [350, 351].

7.4.5 mTOR inhibitors:

7.4.5.1 Temsirolimus

Temsirolimus is a specific inhibitor of mTOR [357]. The INTORSECT trial investigated temsirolimus vs. sorafenib in patients who had previously failed sunitinib. Although no benefit in PFS was observed, a significant OS benefit for sorafenib was noted [358]. Based on these results, temsirolimus is not recommended in patients with VEGF TKI refractory disease.

7.4.5.2 Everolimus

Everolimus is an oral mTOR inhibitor, which is established in the treatment of VEGF-refractory disease. The RECORD-1 study compared everolimus + best supportive care (BSC) vs. placebo + BSC in patients with previously failed anti-VEGFR treatment (or previously intolerant of VEGF targeted therapy) [359]. The initial data showed a median PFS of 4.0 months v.s. 1.9 months for everolimus and placebo, respectively [359]. This was extended to 4.9 months in the final analysis HR=0.33 [360]. Subset analysis of PFS for patients receiving only 1 previous VEGF TKI was 5.4 months [361]. This included some patients who were intolerant rather than progressed on therapy (PFS also 5.4 months) [362]. RECORD-1 included patients who failed multiple lines of VEGF-targeted therapy, and received everolimus in third- and fourth-line setting [359].

Conclusions:

- TKIs increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for clear-cell mRCC. 1b
- Axitinib has proven efficacy and superiority in PFS as a second-line treatment after failure of cytokines and VEGF-targeted therapy in comparison with sorafenib. 1b
- Pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients and post-cytokine patients. 1b
- Temsirolimus monotherapy prolongs OS compared to IFN- α in poor-risk mRCC. 1b
- Everolimus prolongs PFS in patients who have previously failed or are intolerant of VEGF-targeted therapy. 1b
- Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in clear-cell patients previously treated with cytokine or targeted therapies. 4
- Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) can be used in non-clear-cell RCC. 3

Table 7.3: EAU 2015 evidence-based recommendations for systemic therapy in patients with mRCC																							
RCC type	MSKCC risk group [323]	First-line	LE [^]	Second-line*	LE [^]	Third-line*	LE [^]	Later lines	LE														
Clear cell*	Favourable, Intermediate and poor	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN Favourable-intermediate only)	1b 1b 1b	after VEGFR: axitinib sorafenib# everolimus after cytokines: sorafenib# axitinib pazopanib	2a 2a 2a 1b 2a 2a	after VEGFR: everolimus after mTOR: sorafenib	2a 1b	any targeted agent	4														
Clear cell*	poor [¶]	Temsirolimus	1b	any targeted agent	4																		
Non-clear-cell §	any	sunitinib everolimus temsirolimus	2a 2b 2b	any targeted agent	4																		
<p><i>IFN-α = interferon alpha; LE = level of evidence; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR = mammalian target of rapamycin inhibitor; RCC = renal cell carcinoma; TKI= tyrosine kinase inhibitor.</i></p> <p>* Doses: IFN-α - 9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuous dosing did not show significant differences); temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally. Axitinib 5 mg twice daily, to be increased to 7 mg twice daily, unless greater than grade 2 toxicity, blood pressure higher than 150/90 mmHg, or the patient is receiving antihypertensive medication. Everolimus, 10 mg daily orally.</p> <p>§ No standard treatment available. Patients should be treated in the framework of clinical trials or a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with ccRCC.</p> <p>¶ Poor risk criteria in the NCT00065468 trial consisted of MSKCC [323] risk plus metastases in multiple organs.</p> <p># Sorafenib was inferior to axitinib in a RCT in terms of PFS but not OS [351].</p> <p>^ Level of evidence was downgraded in instances when data were obtained from subgroup analysis within an RCT.</p>																							
IKNL, 2010 [11]. Renal cell carcinoma Nation-wide guideline, Version: 2.0	Comprehensive Cancer Centres (IKNL) Niederländische LL zur Diagnose und Behandlung des RCC																						
	Methodik Grundlage der Leitlinie <ul style="list-style-type: none"> – Update of 2006 version – Development by multidisciplinary panel – Literatursuche: Oktober 2009 																						
	LoE Table 1: Level of evidence for conclusions based on the evidence underlying the conclusions <table border="1"> <thead> <tr> <th>Level of evidence</th> <th>Conclusion based on</th> <th>Formulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies</td> <td>There is proof that.. you must...</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>At least 2 independently conducted B-level studies</td> <td>It is plausible that... you should....</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>At least 1 A2-, B-, or C-level study</td> <td>There are indications... you could</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion from, for example, working group members</td> <td>It is the opinion of the guideline development group that...</td> </tr> </tbody> </table>									Level of evidence	Conclusion based on	Formulation	1	1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies	There is proof that.. you must...	2	At least 2 independently conducted B-level studies	It is plausible that... you should....	3	At least 1 A2-, B-, or C-level study	There are indications... you could	4	Expert opinion from, for example, working group members
Level of evidence	Conclusion based on	Formulation																					
1	1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies	There is proof that.. you must...																					
2	At least 2 independently conducted B-level studies	It is plausible that... you should....																					
3	At least 1 A2-, B-, or C-level study	There are indications... you could																					
4	Expert opinion from, for example, working group members	It is the opinion of the guideline development group that...																					

Table 2: Intervention studies (prevention or therapy)

A1	Systematic reviews covering at least some A2-level studies in which the results of the individual studies are consistent
A2	Randomized comparative clinical studies of good quality (randomized, double blind) and sufficient size and consistency
B	Randomized clinical trials of moderate quality or insufficient size, or other comparative studies (non-randomized, comparative cohort studies, patient-control studies)
C	Non-comparative studies
D	Expert opinion from, for example, working group members

GoR

Table Checklist for grading of recommendations

<i>Conclusion on level of evidence</i>	<i>Remaining considerations</i>	<i>Type of recommendation</i>	<i>Formulation</i>
1 or 2 High level of evidence	Strengthened conclusion or is neutral	Strong recommendation	There should....
1 or 2 High level of evidence	Weakened conclusion	Recommendation	It is recommended...
3 or 4 Low level of evidence	Strengthened conclusion or is neutral	Recommendation	It is recommended...
3 or 4 Low level of evidence	Weakened conclusion	No recommendation	A recommendation cannot be made. Optional: the development group is of the opinion that...

Empfehlungen

In the case of patients with a good or intermediate prognosis metastatic clear cell renal cell carcinoma according to MSKCC criteria who have previously undergone first-line systemic therapy with a TKI (sunitinib or sorafenib), treatment should commence with second-line systemic therapy with the mTOR inhibitor everolimus.

In the case of patients with good or intermediate prognosis metastatic clear cell renal cell carcinoma according to MSKCC criteria who have previously undergone cytokine therapy, treatment should commence with systemic therapy in the form of the TKI sorafenib. An alternative is pazopanib.

The guideline development group is of the opinion that a metastatic non-clear cell renal cell carcinoma should be treated within a research context.

Table 1 Summary recommendations systemic therapy with metastatic renal cell carcinoma

RCC type	MSKCC risk group	1 st line therapy*	2 nd line therapy*	3 ^d line therapy
Clear cell	Good or intermediate	sunitinib IFN-a+bevacizumab pazopanib	everolimus after prior TKI	everolimus after prior TKI(s)
			sorafenib after prior cytokine therapy pazopanib after prior cytokine therapy	
	Poor	temsirolimus		
Non-clear cell	Good	**		
	Intermediate	**		
	Poor	**		
Remaining non-clear cell		**		

* Doses: IFN-a 9 MU 3 times per week subcutaneously, bevacizumab 10mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for a duration of 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuously may be considered if the classic schedule is not tolerated as well); sorafenib 2 times daily 400 mg orally; temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally.

** No standard treatment available. Patients should be treated within the context of a clinical trial. If a trial is not available, a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with clear cell renal cell carcinoma.

Evidenzgrundlage:

Table 1 Second-line studies: good and intermediate risk patients

Study	Intervention	N	median PFS or OS	HR	95% interval HR for PFS	p value
Escudier et al, 2007 ⁴⁷⁷	sorafenib	451	5.5 (PFS)	0.44	0.35 - 0.55	p<0.00001
	placebo	452	2.8 (PFS)			
	sorafenib	451	17.8 (OS)	0.78	0.62-0.97	p= 0.029
Motzer et al, 2008 ⁵²²	placebo	452	14.3 (OS)			
	everolimus	272	4.0 (PFS)	0.30	0.22 - 0.40	p<0.0001
Ravaud et al, 2008 ⁵⁴³	placebo	138	1.9 (PFS)			
	lapatinib	209	10.6 (OS)	0.69	0.5-1.0	p=0.019
	hormone therapy	207	8.7 (OS)			
Sternberg et al, 2010 ⁵⁶⁰	pazopanib	135	7.4 (PFS)	0.54	0.35-0.84	p<0.001
	placebo	67	2 (PFS)			

Conclusion:

- It has been demonstrated that treatment with sorafenib for progression during or after immunotherapy results in an improvement in PFS in patients.
Level 1: A1 Coppin 2009 465, A2 Escudier 2007 475
- It is plausible that treatment with pazopanib results in an improvement in PFS compared to placebo with good or intermediate risk (according to MSKCC criteria) clear cell renal cell carcinoma patients.
Level 2: A2 Sternberg 2010 560
- It is plausible that treatment with everolimus for progression during or after 1 or 2 tyrosine kinase inhibitors results in an improvement in PFS in patients.
Level 2: A2 Motzer 2008 522

- There are currently no study results regarding second-line treatment of non-clear cell RCC.

Level 4: Opinion of guideline development group members

Considerations:

On the basis of the remaining considerations, a preference for one particular agent cannot be given. There are side effects associated with all agents and the preference for a specific agent depends on the patient (safety, see remaining considerations in first-line therapy). The three second-line agents are all administered orally (patient perspective).

Immunotherapy

Recommendations:

Outside the context of a clinical trial, only those patients with clear cell adenocarcinoma and an intermediate-to-favourable prognosis according to the Motzer criteria are candidates for immunotherapy.

Treatment with IFN-, may be considered for patients with metastatic renal cell carcinoma and a favourable prognostic profile, including a WHO performance score of 0-2.

For patients with metastatic renal cell carcinoma and good clinical condition, IFN-monotherapy may be considered for a maximum duration of 1 year.

Patients with renal cell carcinoma and an unfavourable risk profile (bone and liver metastases) but good clinical condition, are candidates for high-dose intravenous IL-2 treatment. In the Netherlands, treatment with IL-2 is not operational.

Conclusions:

- Immunotherapy is mainly effective for clear renal cell carcinoma. (Level 1: A1 Coppin 2000, Coppin 2005)
- Immunotherapy with IFN- does not provide survival advantage in patients with metastatic renal cell carcinoma and multiple unfavourable prognostic factors (including a poor performance status, also see the Motzer criteria). (Level 1: A1; Coppin 2000, Hernberg 1999, A2 Medical Research Council Renal Cancer Collaborators 1999)
- Combination therapy consisting of IFN-, and IL-2 does not provide an advantage in survival compared to therapy with IFN-, or IL-2 only, but does substantially increase treatment toxicity. (Level 3: A2 Negrier 1998)

High dose IL-2 bolus may offer benefits above IFN-, plus intermediate dose IL-2 in relation to survival in patients with bone and liver metastases and in patients with renal cell carcinoma in situ. (Level 3: B McDermott 2005)

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2015 [10]. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment</p>	<p>1.1 Axitinib is recommended as an option for treating adults with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with a first-line tyrosine kinase inhibitor or a cytokine, only if the company provides axitinib with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p><i>Reasoning</i> The Committee noted that the AXIS trial was well conducted and the relevant outcomes were assessed in line with the scope of the appraisal. However, it noted the difficulties in interpreting the AXIS trial results in this appraisal because of the lack of a best supportive care comparison. The Committee did not accept that axitinib was superior to sunitinib and pazopanib in the prior-cytokine population, and therefore did not accept that the end-of-life criteria had been met for this population, but it was aware that axitinib, sunitinib and pazopanib are used interchangeably in clinical practice. The Committee concluded that it was comparable to the alternative treatments recommended by NICE that meet the end-of-life criteria, and that there was now only a very small population included in the prior-cytokine group and more uncertainty could be accepted.</p>
<p>NICE, 2011 [9]. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma</p>	<p>1.1 Everolimus is not recommended for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. 1.2 People currently receiving everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma should have the option to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.</p> <p><i>Reasoning:</i> The Committee agreed that the RECORD-1 trial was of good methodological quality and therefore the results could be considered robust. The Committee agreed that everolimus plus best supportive care had increased progression-free survival by approximately 3 months compared with placebo plus best supportive care. The Committee acknowledged that the relative estimates of overall survival according to the intention-to-treat analyses were biased because 81% of people had crossed over to receive everolimus in the trial. Therefore the Committee agreed that it was appropriate to adjust the results to control for the crossover using statistical modelling techniques. The Committee noted that the resulting estimates of overall survival were 16.2 and 16.1 months with everolimus plus best supportive care and 9.6 and 7.9 months with best supportive care using the IPCW and RPSFT methods, respectively. The ERG conducted exploratory analyses of the manufacturer's estimates derived using the RPSFT method (see section 3.25) and noted that the estimates of overall survival were 14.1 months with everolimus plus best supportive care and 8.9 months with best supportive care. The Committee therefore concluded that although there was sufficient evidence that everolimus increased progression-free and overall survival compared with best supportive care, <u>the exact magnitude of the overall survival gain was uncertain because it was based on modelled data</u> as opposed to data directly observed in the trial, but</p>

	accepted that it would be more than 3 months.
<p>NICE, 2009 [8]. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (firstline) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma</p>	<p>1.2 Sorafenib and sunitinib are not recommended as second-line treatment options for people with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma.</p> <p>1.3 People who are currently being treated with bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma should have the option to continue their therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p> <p>Reasoning: 4.1.25 The Assessment Group concluded that for second-line treatment for people in whom immunotherapy had failed, sorafenib demonstrated clinically and statistically significant benefits compared with best supportive care in terms of progression-free survival and tumour response rate. Sorafenib was associated with more adverse events than best supportive care, particularly hand-foot skin reactions and hypertension. The Assessment Group also stated that although an informal comparison suggests that sunitinib may be beneficial compared with best supportive care, <u>no definitive conclusions could be drawn because of the absence of any comparator in the studies.</u></p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 22.10.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees
2	(renal and cell) or kidney* or nephroid* or hypernephroid* or grawitz* or (collecting next duct):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#2 and #3
5	hypernephroma*:ti,ab,kw
6	#1 or #4 or #5
7	#6 from 2010 to 2015

SR, HTAs in **Medline (PubMed)** am 22.10.2015

#	Suchfrage
1	((("carcinoma, renal cell/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, renal cell/radiotherapy"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, renal cell/surgery"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, renal cell/therapy"[MeSH Terms]
2	(((((renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract])) OR kidney*[Title/Abstract]) OR nephroid*[Title/Abstract]) OR hypernephroid*[Title/Abstract]) OR grawitz*[Title/Abstract]) OR collecting duct[Title/Abstract]
3	(((((cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR neoplas*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR malignan*[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	hypernephroma*[Title/Abstract]
6	(#4) OR #5
7	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
8	(#6) AND #7
9	(#1) OR #8
10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
11	(#9) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND

	review*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
12	(#10) OR #11
13	(#12) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/22"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.10.2015

#	Suchfrage
1	carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
2	((((((renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract])) OR kidney*[Title/Abstract] OR nephroid*[Title/Abstract] OR hypernephroid*[Title/Abstract] OR grawitz*[Title/Abstract] OR collecting duct[Title/Abstract]
3	((((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	hypernephroma*[Title/Abstract]
6	((#1) OR #4) OR #5
7	((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]
8	(#6) AND #7
9	(#8) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/22"[PDAT])

Anhang:

Risk of Bias Übersicht aus Coppin, 2011 [2]

	Allocation Sequence	Randomization Concealment	Blinding (objective outcomes)	Blinding (QOL outcomes)	Incomplete Data (objective outcomes)	Incomplete Data (QOL outcomes)	Selective Reporting	Other Risks
Atkins 2004	?	?	X		✓		✓	?
Bhargava 2010	?	?	✓		?		?	?
Bracarda 2010	?	?	X		?		?	?
Bukowski 2007	?	✓	✓	?	✓	?	✓	?
Ebbinghaus 2007	?	?	X		?		✓	?
Escudier(1) 2007	?	?	✓		✓		✓	?
Escudier(2) 2010	✓	?	✓	?	✓	✓	✓	?
Escudier(3) 2010	✓	✓	✓		✓		✓	?
Escudier(4) 2009	✓	?	✓	X	?	?	✓	?
Escudier(5) 2010	✓	?	X		?		?	?
Gordon 2004	✓	✓	?	?	?	?	✓	✓
Hudes 2010	?	?	✓	X	✓	✓	✓	?
Jonasch 2010	✓	✓	✓		✓		✓	✓
Lee 2006	?	?	X		✓		✓	✓
Madhusudan 2004	?	?	X		?		?	?
Motzer(1) 2010	?	?	✓	X	✓	?	✓	?
Motzer(2) 2010	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?
Procopio 2010	?	?	X		?		?	?
Ratain 2006	✓	✓	✓		✓		✓	?
Ravaud 2008	✓	✓	✓		✓		✓	?
Rini 2010	✓	✓	?		✓		✓	✓
Srinivas 2005	?	?	?		✓		?	?
Stadler 2005	✓	✓	✓		?		✓	✓
Sternberg 2010	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	?
Yang 2003	✓	?	✓		✓		✓	✓

✓ = low risk of bias; ? = unclear risk of bias; X = high risk of bias

Literatur:

1. **Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, Lam T, Motzer R, Mulders P, Porta C, Powles T, Sternberg C, Bex A.** A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *Eur Urol* 2015; 67 (1): 100-10.
2. **Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C.** Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Review content assessed as up-to-date: 30 June 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; CD006017.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel: Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus, vom 17. Dezember 2009. Berlin (GER): G-BA 2009; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1097/2009-12-17-AMR11-SN-Everolimus_TrG.pdf, Zugriff am 22.10.2015.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib, vom 21. März 2013. Berlin (GER): G-BA 2013; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf, Zugriff am 22.10.2015.
5. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Auftrag A12-14. Köln (GER): IQWiG 2012; https://www.iqwig.de/download/A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, Zugriff am 21.10.2015.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 043/017-OL, Stand: September 2015. Berlin (GER): DKG 2015; http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf, Zugriff am 22.10.2015.
7. **Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Powles T, Staehler M, Volpe A.** Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Arnhem (NED): European Association of Urology 2015; <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Cell-Cancer-2015-v2.pdf>, Zugriff am 26.10.2015.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, reviewed 2012 [TA178]. London (GBR): NICE 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta178/resources/bevacizumab-firstline-sorafenib-first-and-secondline-sunitinib-secondline-and-temsirolimus-firstline-for-the-treatment-of-advanced-and-or-metastatic-renal-cell-carcinoma-82598442394309>, Zugriff am 22.10.2015.
9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma, reviewed 2014 [TA219]. London (GBR):

NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta219/resources/everolimus-for-the-secondline-treatment-of-advanced-renal-cell-carcinoma-82600258059205>, Zugriff am 22.10.2015.

10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment [TA333]. London (GBR): NICE 2015; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta333/resources/axitinib-for-treating-advanced-renal-cell-carcinoma-after-failure-of-prior-systemic-treatment-82602545696197>, Zugriff am 22.10.2015.
11. **Urological Tumours National Working Group, Integraal Kankercentrum Nederland**. Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version 2.0. Utrecht (NED): Integral Kankercentrum Nederland 2010; <http://www.oncoline.nl/renal-cell-carcinoma>, Zugriff am 26.10.2015.