

**Ipilimumab** (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung)

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

gültig bis: unbefristet

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

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

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Sunitinib  
*oder*
- Temsirolimus

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

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

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

### Mortalität

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

### Morbidität

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

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

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-12) und dem Addendum (A19-54) sofern nicht anders indiziert.

							<i>Hedges' g:</i> 0,36 [0,203; 0,52]
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ-5D-VAS <sup>9</sup>	304	72,70 (24,57)	5,82 (6,59)	301	73,29 (25,49)	1,77 (6,58)	4,06 [1,53; 6,58] 0,002 <i>Hedges' g:</i> 0,36 [0,10; 0,42]

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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab			Sunitinib			Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib
	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>f</sup> (SE)	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>f</sup> (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>
<b>FACT-G-Gesamtscore<sup>9</sup></b>							
	309	84,50 (13,73)	5,43 (3,00)	303	82,98 (15,07)	1,78 (3,00)	3,64 [2,05; 5,24]; < 0,001

(Fortsetzung)

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

### Nebenwirkungen

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

(Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

### Mortalität

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

### Morbidität

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

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

(Fortsetzung)

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

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

(Fortsetzung)



## Nebenwirkungen

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

(Fortsetzung)

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

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

(Fortsetzung)

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 1.760 – 1.790 Patienten

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

ca. 350 – 1.060 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_de.pdf)

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

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

(Fortsetzung)

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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