

IQWiG-Berichte – Nr. 415

**Nivolumab  
(Nierenzellkarzinom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A16-24  
Version: 1.0  
Stand: 28.07.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

02.05.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-24

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Raphaela Gorris
- Charlotte Guddat
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Cornelia Rüdiger
- Astrid Seidl
- Anja Schwalm
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Nivolumab, Karzinom - Nierenzell-, Nutzenbewertung

**Keywords:** Nivolumab, Carcinoma - Renal Cell, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	10
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	18
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	18
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial .....	20
2.3.2.3 Ergebnisse.....	21
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	27
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	32
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	32
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	36
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	39
<b>2.4 Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Teme sirolimus</b> .....	<b>40</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	40
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	40
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	40
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	40
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>41</b>
<b>2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>42</b>

2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1).....	42
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 D) .....	42
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	42
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	43
	Meta-Analysen .....	45
	Sensitivitätsanalysen .....	45
	Indirekte Vergleiche.....	46
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	46
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	46
2.6.2.3.2	Studienpool .....	47
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	48
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	50
2.6.2.4.3	Ergebnisse .....	52
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	58
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	59
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	59
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	59
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	60
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	61
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	61
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	61
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	61
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	61
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>62</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>62</b>

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	62
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	62
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>66</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	67
3.2.2	Verbrauch .....	67
3.2.3	Kosten.....	67
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	67
3.2.6	Versorgungsanteile .....	68
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>68</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>69</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>69</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>70</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>71</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>71</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>73</b>
<b>Anhang A – Abbildung der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CA209-025.....</b>		<b>76</b>
<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>		<b>77</b>
<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>86</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	3
Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus .....	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	16
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	19
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1).....	20
Tabelle 14: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	22
Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	23
Tabelle 16: Ergebnisse (spezifische UE), 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1).....	23
Tabelle 17: Subgruppen (Überlebenszeit: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	28
Tabelle 18: Subgruppen (Überlebenszeit: Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	29
Tabelle 19: Subgruppen (Überlebenszeit: schwere UE [CTCAE Grad 3-4]) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	30
Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	34
Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus (Fragestellung 1) .....	37
Tabelle 22: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	41

Tabelle 23: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	69
Tabelle 24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	70
Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	71
Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5$ % in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	77
Tabelle 27: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	80
Tabelle 28: Häufige schwere UE, CTCAE Grad 3–4 (in der SOC und im PT $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	82
Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm, 30-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) .....	85



## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CA209-025 .....	76

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form (Fallberichtsbogen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	International Voice Response System (Sprachdialogsystem)
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RANK-L	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2016 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertungen (Tabelle 2):

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus	Sunitinib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 2 legt der pU jedoch keine Daten vor.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnis Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

In die Nutzenbewertung wird die Studie CA209-025 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab und Everolimus.

In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen mit mindestens einer aber nicht mehr als 2 antiangiogenetischen Vortherapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Darüber hinaus

durften die Patienten mit insgesamt nicht mehr als 3 systemischen Therapien vorbehandelt gewesen sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Erkrankung der Patienten musste weiterhin während oder nach der letzten Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate fortgeschritten sein. Die Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (entspricht einem Karnofsky-Index von  $\geq 70$  %) befinden.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab oder Everolimus zugeteilt. Insgesamt wurden 821 Patienten (410 Patienten im Nivolumab- und 411 Patienten im Everolimus-Arm) randomisiert.

Die Patienten im Nivolumab-Arm erhielten alle 2 Wochen intravenös 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab, eine Dosismodifikation war nicht erlaubt. Die Patienten im Everolimus-Arm erhielten täglich 10 mg Everolimus zur oralen Einnahme, Dosismodifikationen konnten gemäß Fachinformation erfolgen.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Everolimus konnte in beiden Studienarmen auch nach initialem Progress der Erkrankung fortgeführt werden, sofern ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde. Dies erfolgte bei 44,1 % (179 von 406 Patienten) der Patienten im Nivolumab- und 46,1 % (183 von 397 Patienten) der Patienten im Everolimus-Arm. Nach weiterem Krankheitsprogress sollte die Therapie abgebrochen werden.

Die geplante Dauer der Studie CA209-025 hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Todesfällen ab. Eine geplante Interimsanalyse sollte nach 398 Todesfällen (70 % der für die finale Analyse erforderlichen 569 Todesfälle) erfolgen. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee einen statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) vor. Aus diesem Grund wird eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem MSKCC-Score durchgeführt. Für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von

Nivolumab im Vergleich zu Everolimus. Für Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score gibt es weder für die beiden Merkmalsausprägungen getrennt noch für die metaanalytisch zusammengefasste Kategorie günstiger / intermediärer MSKCC-Score einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nivolumab und Everolimus und damit keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

#### *Morbidität*

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms [FKSI-DRS]) und Gesundheitszustand (erhoben mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) unter Berücksichtigung des jeweiligen Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab.

Da ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) vorliegt, werden die Ergebnisse für Patienten mit einer oder 2 antiangiogenetischen Vorbehandlungen separat interpretiert. Für beide Patientengruppen ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus.

- schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Everolimus.

Da ein Hinweis auf Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vorliegt, werden die Ergebnisse separat für Männer und Frauen interpretiert. Demnach ergibt sich für Männer unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist daher für diese Patientengruppe nicht belegt.

- spezifische UE

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen (Verzerrung zuungunsten von Nivolumab) und des Fehlens von Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte wird nur eine qualitative Interpretation auf Basis von Raten vorgenommen. Liegen bei bekannter Verzerrung zuungunsten von Nivolumab statistisch signifikant weniger Ereignisse unter Nivolumab vor, so kann ein geringerer Schaden von Nivolumab abgeleitet werden.

Für das schwere spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergibt sich somit ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus. Wegen der möglichen subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich für die nicht schweren spezifischen UE Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden.

Für das nicht schwere UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt. Werden bei bekannter Verzerrung zuungunsten von Nivolumab statistisch signifikant mehr Ereignisse unter Nivolumab detektiert, so kann keine Aussage abgeleitet, ein höherer Schaden von Nivolumab aber nicht ausgeschlossen werden. Bei den nicht schweren spezifischen UE Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems und Myalgie ist dies der Fall.

### **Ergebnis Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus 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.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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



***Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie  
Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score***

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Darüber hinaus liegen in der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte und Hinweise für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit unterschiedlichem Ausmaß vor. Auf der Seite der negativen Effekte kann ein höherer Schaden von Nivolumab nicht ausgeschlossen werden, der Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems betrifft.

Insgesamt wird der Mortalitätsvorteil von Nivolumab durch einen konsistenten Vorteil bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gestützt. Die negativen Effekte sind so gering, dass die Vorteile von Nivolumab insbesondere auch zum Gesamtüberleben dadurch nicht infrage gestellt werden.

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten mit einem ungünstigen MSKCC-Score einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

***Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score***

Für Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score ist ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Darüber hinaus verbleiben aber bei der Betrachtung der Ergebnisse, die für die Gesamtpopulation und damit auch für Patienten mit einem günstigen / intermediären MSKCC-Score gelten, in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen Anhaltspunkte und Hinweise auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden von Nivolumab mit einem Ausmaß von nicht quantifizierbar bis erheblich. Auf der Seite der negativen Effekte kann ein höherer Schaden von Nivolumab nicht ausgeschlossen werden, der Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems betrifft. Insgesamt wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab daher als beträchtlich eingeschätzt.

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten mit einem günstigen / intermediären MSKCC-Score einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

***Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie  
mit Temsirolimus***

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab.

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus	günstiger / intermediärer MSKCC-Score ungünstiger MSKCC-Score	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertungen (Tabelle 4):

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Die Patientenpopulation der Fragestellung 1 (Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie) umfasst dabei nicht diejenige der Fragestellung 2 (Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus), es handelt sich um 2 voneinander getrennte Populationen.

Der pU präzisiert die Population der Fragestellung 1 (Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie) als Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie. Diese Beschränkung der Vortherapie ist aber für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab ohne Konsequenz, da es dadurch nicht zum Ausschluss relevanter Studien gekommen ist.

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 2 legt der pU jedoch keine Daten vor.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie

### 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 29.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 10.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 10.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 18.05.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### 2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-025	ja	ja	nein

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

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus besteht aus der Studie CA209-025 und stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

#### 2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
CA209-025	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach systemischer antiangiogenetischer Vortherapie<sup>b</sup></li> <li>▪ Krankheitsprogress (während oder nach der letzten Behandlung) innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▪ Karnofsky-Index <math>\geq 70</math> %</li> </ul>	Nivolumab (N = 410) Everolimus (N = 411)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung</li> <li>▪ Behandlung: bis zum Progress<sup>c</sup> oder inakzeptabler Toxizität</li> <li>▪ Beobachtung: endpunktabhängig, maximal bis zum Tod<sup>d</sup> oder Abbruch der Studienteilnahme</li> </ul>	146 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 10/2012–06/2015 <sup>e</sup>	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: stratifiziert randomisiert nach der Region (USA / Kanada, Westeuropa, Rest der Welt), dem MSKCC-Score zu Studienbeginn (günstig, intermediär, ungünstig) und der Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen (1, 2)</p> <p>c: Alle Patienten konnten die jeweilige Studienbehandlung auch nach initialem Progress fortführen, sofern ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde. Nach weiterem Krankheitsprogress sollte die Therapie abgebrochen werden.</p> <p>d: maximal 5 Jahre nach der primären Analyse des Überlebens</p> <p>e: Die ursprüngliche Interimsanalyse nach mindestens 398 Todesfällen wurde nach Protokoll-Amendment 15 (12.08.2015) zur finalen Analyse erklärt (Datenschnitt: 18.06.2015).</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Intervention	Vergleich
CA209-025	Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen i. v.	Everolimus 10 mg/Tag oral
	Dosisescalation oder -reduktion nicht erlaubt	Dosisescalation <sup>a</sup> oder -reduktion <sup>b</sup> gemäß Fachinformation erlaubt
	In beiden Studienarmen war eine vorübergehende Dosisunterbrechung von bis zu 6 Wochen <sup>c</sup> erlaubt	
	<b>Vorthherapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 1, aber nicht mehr als 2 antiangiogenetische Therapien gegen die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung: darunter unter anderem Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab</li> <li>▪ Behandlungen mit Zytokinen, Impfstoffen und Zytotoxinen</li> <li>▪ insgesamt nicht mehr als 3 systemische Therapien gegen die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung</li> <li>▪ keine mTOR-Inhibitoren, darunter unter anderem Everolimus, Temsirolimus, Sirolimus, Ridaforolimus</li> <li>▪ keine Krebstherapien oder lokale Bestrahlungen innerhalb von 14<sup>d</sup> Tagen vor Beginn der Studienmedikation</li> </ul>	
	<b>Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unterstützende Behandlung bei krankheitsbezogenen Symptomen</li> <li>▪ palliative Radiotherapie (Nicht-Zielläsionen) sowie palliative chirurgische Resektion bei Progress der Erkrankung</li> <li>▪ Kortikosteroide (mit minimaler systemischer Aufnahme, zum physiologischen Ersatz, zur Prophylaxe oder zur Behandlung von Nicht-Autoimmunerkrankungen)</li> <li>▪ Hormonersatztherapien, sofern vor Randomisierung initiiert</li> <li>▪ Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren zur Behandlung von Knochenmetastasen, sofern vor Randomisierung initiiert</li> </ul>	
	<b>Eingeschränkt erlaubte Begleitbehandlung</b> Folgende Behandlungen sollten vermieden werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lebendimpfstoff</li> <li>▪ Starke oder moderate CYP3A4- und / oder PgP-Inhibitoren oder starke CYP3A4-Aktivatoren</li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ immunsuppressive Wirkstoffe</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide &gt; 10 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag<sup>e</sup></li> <li>▪ gleichzeitige antineoplastische Therapien</li> </ul>	
a: zeitweilige Dosisescalationen bei gleichzeitiger Einnahme eines starken CYP3A4 Aktivators auf maximal 20 mg/Tag b: Dosisreduktion bei schwerwiegenden oder inakzeptablen Nebenwirkungen (auf 5 mg/Tag) sowie bei gleichzeitiger Einnahme eines starken CYP3A4- und / oder PgP-Inhibitors c: Vorübergehende Dosisunterbrechungen > 6 Wochen waren für eine verlängerte Behandlung mit Steroiden bei UE, oder sofern durch den medizinischen Monitor oder Studiendirektor veranlasst, erlaubt. d: keine Krebstherapie mit Bevacizumab < 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation e: ausgenommen zum physiologischen Ersatz CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; i. v.: intravenös; mTOR: mammalian Target Of Rapamycin; PgP: P-glycoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Bei der Studie CA209-025 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab und Everolimus. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in 146 Studienzentren in 24 Ländern durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen mit mindestens einer aber nicht mehr als 2 antiangiogenetischen Vortherapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Unter einer antiangiogenetischen Vortherapie wurde dabei die Behandlung unter anderem mit Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab verstanden. Darüber hinaus durften die Patienten mit insgesamt nicht mehr als 3 systemischen Therapien vorbehandelt gewesen sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Erkrankung der Patienten musste weiterhin während oder nach der letzten Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate fortgeschritten sein. Die Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (entspricht einem Karnofsky-Index von  $\geq 70$  %) befinden.

Die in der Studie untersuchte Population entspricht im Wesentlichen dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Fragestellung. Da keine Patienten eingeschlossen wurden, die in der Vortherapie ausschließlich mit Zytokinen behandelt worden waren, kann für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussage abgeleitet werden.

Die Patienten wurden stratifiziert nach Region (USA / Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score zu Studienbeginn (Informationen aus dem Sprachdialogsystem [IVRS]; günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen (1 vs. 2) im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab oder Everolimus zugeteilt. Insgesamt wurden 821 Patienten (410 Patienten im Nivolumab- und 411 Patienten im Everolimus-Arm) randomisiert.

Die Patienten im Nivolumab-Arm erhielten alle 2 Wochen intravenös 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab, eine Dosismodifikation war nicht erlaubt. Dies entspricht der Anforderung der Fachinformation [3]. Die Patienten im Everolimus-Arm erhielten täglich 10 mg Everolimus zur oralen Einnahme, Dosismodifikationen konnten gemäß Fachinformation erfolgen [4].

Begleitend konnten alle Patienten eine palliative Radiotherapie von Nicht-Zielläsionen sowie eine palliative chirurgische Resektion bei Progress der Erkrankung erhalten. Die Behandlung von Knochenmetastasen mit Bisphosphonaten und Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANK-L)-Inhibitoren war erlaubt, sofern diese vor der Randomisierung initiiert worden war. Nicht erlaubt waren immunsuppressive Wirkstoffe, systemische Kortikosteroide in hoher Konzentration sowie zusätzliche antineoplastische Therapien.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Everolimus konnte in beiden Studienarmen auch nach initialem Progress der Erkrankung fortgeführt werden, sofern ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde. Dies erfolgte bei 44,1 % (179 von 406 Patienten) der

Patienten im Nivolumab- und 46,1 % (183 von 397 Patienten) der Patienten im Everolimus-Arm. Nach weiterem Krankheitsprogress sollte die Therapie abgebrochen werden.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>CA209-025</b>	
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	1. Nachbeobachtungsvisite <sup>a</sup> und 2. Nachbeobachtungsvisite <sup>b</sup> , danach alle 3 Monate bis zum Tod, Studienende oder Entzug der Einwilligung zur Kontaktaufnahme <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>	
Symptomatik (FKSI-DRS)	1. Nachbeobachtungsvisite <sup>a</sup> und 2. Nachbeobachtungsvisite <sup>b, d</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	1. Nachbeobachtungsvisite <sup>a</sup> und 2. Nachbeobachtungsvisite <sup>b</sup> , danach alle 3 Monate für 1 Jahr und dann alle 6 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Lost to Follow-up <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	1. Nachbeobachtungsvisite <sup>a</sup> und 2. Nachbeobachtungsvisite <sup>b</sup> oder Abbruch der Studienteilnahme oder Lost to Follow-up
a: 30 ± 7 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder am Tag des Studienabbruchs ± 7 Tage, sofern dieser ≥ 37 Tage nach der letzten Dosis lag b: 70–84 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite (entspricht 100–121 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation) c: maximal 5 Jahre nach der primären Analyse des Überlebens d: diskrepante Angaben im Fließtext des Studienprotokolls: „The PRO data collection will be [...] until death, withdrawal of study consent, or lost to Follow-up.“ e: Angaben aus dem Studienprotokoll; diskrepante Angaben im statistischen Analyseplan für FKSI-DRS und EQ-5D: geplante Nachbeobachtung nur bei der 1. und 2. Nachbeobachtungsvisite. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; PRO: Patient reported Outcome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

In der Studie CA209-025 waren nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation 2 Nachbeobachtungsvisiten vorgesehen: eine nach etwa 30 Tagen und eine weitere nach etwa 100 Tagen. Die Endpunkte Symptomatik, erfasst über den Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS), sowie



die Nebenwirkungen sollten bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite erhoben werden. Für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Gesundheitszustand, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D), sollten bis zum Tod, Studienende bzw. bis zum Abbruch der Studienteilnahme Daten erfasst werden.

Die geplante Dauer der Studie CA209-025 hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Todesfällen ab. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben erforderte 569 Todesfälle. Eine geplante Interimsanalyse sollte nach 398 Todesfällen (70 % der für die finale Analyse erforderlichen Ereignisse) erfolgen. Da 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, wurde die Studie vorzeitig beendet. Für Patienten aus dem Everolimus-Arm wurde danach die Möglichkeit geschaffen, 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 vom Behandlungswechsel betroffen.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Nivolumab	Everolimus
<b>Charakteristika</b>		
<b>Kategorie</b>		
<b>CA209-025</b>	N = 410	N = 411
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (11)	62 (10)
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	26 / 74
Ethnie, n (%)		
weiß	353 (86,1)	367 (89,3)
schwarz/afroamerikanisch	1 (0,2)	4 (1,0)
asiatisch	42 (10,2)	32 (7,8)
amerikanische Indianer/Alaska	1 (0,2)	0 (0)
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0 (0)	1 (0,2)
andere	13 (3,2)	7 (1,7)
Region, n (%)		
USA und Kanada	174 (42,4)	172 (41,8)
Westeuropa	140 (34,1)	141 (34,3)
Rest der Welt	96 (23,4)	98 (23,8)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Min; Max]	2,60 [0,1; 32,7]	2,59 [0,2; 31,0]
MSKCC-Score zu Studienbeginn (CRF <sup>a</sup> ), n (%)		
günstig	137 (33,4) <sup>b</sup>	145 (35,3) <sup>b</sup>
intermediär	193 (47,1) <sup>b</sup>	192 (46,7) <sup>b</sup>
ungünstig	79 (19,3) <sup>b</sup>	74 (18,0) <sup>b</sup>
unbekannt	1 (0,2) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>b</sup>
Raucher, n (%)		
aktuell / ehemalig	240 (58,5)	207 (50,4)
niemals	161 (39,3)	194 (47,2)
unbekannt	9 (2,2)	10 (2,4)
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen, n (%)		
1	317 (77,3)	312 (75,9)
2	90 (22,0)	99 (24,1)
> 2	3 (0,7)	0 (0)
Therapieabbruch <sup>c</sup> , n (%)	339 (82,7) <sup>b</sup>	369 (89,8) <sup>b</sup>
Studienabbruch, n (%)	189 (46,1) <sup>b</sup>	221 (53,8) <sup>b</sup>
a: Im Studienbericht liegen diskrepante Angaben basierend auf den CRF oder dem IVRS vor.		
b: eigene Berechnung		
c: hauptsächlich aufgrund von Progression der Erkrankung (Nivolumab: n = 285; Everolimus: n = 273)		
CRF: Case Report Form; IVRS: Sprachdialogsystem; Max: Maximum; Min: Minimum; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar. Die Patienten der Studie CA209-025 waren im Mittel 61 bzw. 62 Jahre alt (Nivolumab- bzw. Everolimus-Arm). Die Mehrheit der Patienten war männlich, weiß und stammte aus den USA, aus Kanada und Westeuropa. Der Anteil aktiver oder früherer Raucher lag bei 58,5 % im Nivolumab- und 50,4 % im Everolimus-Arm. Im Nivolumab-Arm hatten 39,3 % der Patienten noch nie geraucht, im Everolimus-Arm 47,2 %.

Zu Studienbeginn waren die Patienten im Median etwa 2,6 Monate erkrankt und wiesen mehrheitlich einen günstigen oder intermediären MSKCC-Score auf. Ein Großteil der Patienten war mit einer antiangiogenetischen Vortherapie vorbehandelt.

Der Anteil der Therapieabbrüche lag im Nivolumab-Arm bei 82,7 %, im Everolimus-Arm bei 89,8 % und beruhte hauptsächlich auf Abbrüchen wegen Progression der Erkrankung. Der Anteil der Studienabbrüche lag bei 46,1 % und 53,8 %, Angaben zu Gründen liegen nicht vor.

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Nivolumab	Everolimus
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>CA209-025</b>	N = 406	N = 397
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,54 [< 0,1; 29,6]	3,71 [0,2; 25,7]
Mittelwert (SD)	8,85 (7,80)	6,46 (6,40)
Beobachtungsdauer (Behandlung + Nachbeobachtung) [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	18,22 [0,3; 30,7]	17,54 [0,5; 31,5]
Mittelwert (SD)	17,03 (7,42)	15,49 (8,12)
Morbidität, Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl behandelter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war im Nivolumab-Arm länger als im Everolimus-Arm: 5,54 bzw. 3,71 Monate. Auch die Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben war im Nivolumab-Arm etwas länger als im Everolimus-Arm. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Nachbeobachtung vor. Für die Endpunkte zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen war aber maximal eine Nachbeobachtung von 100 bis 121 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation

vorgesehen. Deshalb wird sich die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden. Der Endpunkt zum Gesundheitszustand sollte ebenfalls bis zum Tod, Studienabbruch oder Lost to Follow-up erhoben werden und wird sich deshalb vermutlich nicht relevant zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-025	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign und die unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsrmen ergeben, sind in den Abschnitten 2.3.2.2 und 2.6.2.4.2 zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

## 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik (FKSI-DRS)
  - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC])
- Pneumonitis (Preferred Term [PT])
- gegebenenfalls weitere spezifische UE (häufige UE mit potenziell bedeutsamem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 D) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	Spezifische UE <sup>b</sup>
CA209-025	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	(ja) <sup>c</sup>
<p>a: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>b: Betrachtet wurden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Pneumonitis (PT), Schleimhautentzündungen (PT), Stomatitis (PT), Arthralgie (PT), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT), Myalgie (PT), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE CTCAE Grad 3–4).</p> <p>c: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.6.2.4.2 und 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>								

### 2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Studienbene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	Spezifische UE
CA209-025	N	N	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>
<p>a: wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, relevant hohem Anteil an Patienten ohne auswertbaren Fragebogen zu Studienbeginn, im Studienverlauf sinkendem Rücklauf von Fragebögen und potenziell informativer Zensurierung</p> <p>b: wegen offenem Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung, relevant hohem Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patienten (&gt; 10 %) und im Studienverlauf sinkendem Rücklauf von Fragebögen verbunden mit einer potenziell informativen Zensurierung</p> <p>c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d: wegen potenziell informativer Zensurierung</p> <p>e: wegen unterschiedlich langer medianer Behandlungsdauer (und daraus resultierender Beobachtungsdauer) im Nivolumab-Arm (5,5 Monate) im Vergleich zum Everolimus-Arm (3,7 Monate) Verzerrung zuungunsten von Nivolumab; bei spezifischen UE, die als schwerwiegend oder schwer eingestuft wurden, wurde bei einem statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Nivolumab die Ergebnissicherheit nicht herabgestuft (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.2)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>									

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, relevant hohem Anteil an Patienten ohne auswertbaren Fragebogen zu Studienbeginn, im Studienverlauf sinkendem Rücklauf von Fragebögen und potenziell informativer Zensurierung. Die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels der EQ-5D VAS, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, relevant hohem Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patienten (> 10 %) und im Studienverlauf sinkendem Rücklauf von Fragebögen verbunden mit einer potenziell informativen Zensierung. Die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Allerdings zieht der pU Daten der EQ-5D VAS zusammen mit dem Index-Wert des EQ-5D für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität heran.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt entfällt daher. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Er zieht Daten des EQ-5D heran und bewertet das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch.

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Diese Einschätzung weicht teilweise von der des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE und Abbruch als hoch, für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4) hingegen als niedrig einstuft.

Für die eingeschlossenen Endpunkte der spezifischen UE liegen in Modul 4 D keine Auswertungen vor. Das Verzerrungspotenzial wurde für diese Endpunkte daher nachträglich bestimmt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Aufgrund der längeren Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungsdauer im Nivolumab-Arm (Verzerrung zuungunsten von Nivolumab) wird wegen des offenen Studiendesigns die Ergebnissicherheit für diejenigen Endpunkte herabgestuft, die als nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer eingestuft werden und für die ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab vorliegt.

### **2.3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist in Anhang A dargestellt. In Tabelle 16 sind die spezifischen UE sowie die häufigen UE mit potenziell bedeutsamem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufgeführt.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>CA209-025</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	410	25,00 [21,75; n. e.] 183 (44,6)	411	19,55 [17,64; 23,06] 215 (52,3)	0,73 [0,60; 0,89]; 0,002
<b>Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
Symptomatik (FKSI-DRS)	406 <sup>b</sup>	4,4 [3,2; 5,3] 254 (62,6)	397 <sup>b</sup>	1,9 [1,9; 2,5] 271 (68,3)	0,64 [0,54; 0,76] < 0,001 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
keine verwertbaren Daten					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE <sup>d</sup> (ergänzende Darstellung)	406	0,39 [0,26; 0,49] 398 (98,0)	397	0,26 [0,23; 0,33] 385 (97,0)	–
SUE <sup>d</sup>	406	13,44 [10,09; 17,25] 197 (48,5)	397	12,98 [10,28; 14,82] 188 (47,4)	0,91 [0,74; 1,12]; 0,383
Abbruch wegen UE <sup>e</sup>	406	n. e. [26,74; n. e.] 55 (13,5)	397	n. e. [24,61; n. e.] 76 (19,1)	0,51 [0,36; 0,74]; < 0,001
schwere UE <sup>d, f</sup> (CTCAE Grad 3–4)	406	6,93 [6,14; 8,97] 246 (60,6)	397	3,68 [2,79; 4,57] 266 (67,0)	0,64 [0,53; 0,76]; < 0,001
<p>a: HR und 95 %-KI aus Cox-Modell, p-Wert aus Log-rank-Test; jeweils adjustiert bzgl. MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) und Region (USA / Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) gemäß IVRS</p> <p>b: 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.</p> <p>c: zusätzliche Adjustierung bzgl. Werten zu Studienbeginn</p> <p>d: 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>e: 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>f: 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.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; IVRS: Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					



Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus LS-MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>CA209-025</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS)	353	73,3 (18,5)	0,6 (0,9)	337	72,3 (18,8)	-5,1 (0,9)	5,7 [3,8; 7,7]; p < 0,001 0,44 [0,28; 0,59]
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: MMRM-Auswertung							
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: Least Square-Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Tabelle 16: Ergebnisse (spezifische UE), 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>CA209-025</b>				
<b>Spezifische UE</b>				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	406	183 (45,1)	397	198 (49,9)
Pneumonitis	406	24 (5,9)	397	61 (15,4)
<b>häufige UE mit potenziell bedeutsamem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen</b>				
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)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Aus der Studie CA209-025 können maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.3.2.2 und 2.6.2.8).

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) vor. Aus diesem Grund wird eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem MSKCC-Score durchgeführt (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus. Für Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score ergibt sich sowohl für die beiden Merkmalsausprägungen getrennt als auch für die metaanalytisch zusammengefasste Kategorie günstiger / intermediärer MSKCC-Score kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score als Zufallsbefund interpretiert. Er verweist dabei auf Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu weiteren Prognosefaktoren. Für diese zeigten mal Patientengruppen mit ungünstiger und mal mit günstiger Prognose einen statistisch signifikanten Vorteil. Daher leitet der pU auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesamtüberleben ab.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (FKSI-DRS)***

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS).

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab ableitet.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab ableitet.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf dem Index-Wert des EQ-5D für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUE***

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

#### ***Abbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab.

Da ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) vorliegt, werden die Ergebnisse für Patienten mit einer oder 2 antiangiogenetischen Vorbehandlungen (siehe Abschnitt 2.3.2.4) separat interpretiert. Für beide Patientengruppen ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der den Zusatznutzen für den Endpunkt auf Basis der Gesamtpopulation ableitet. Dies begründet er mit gleichgerichteten Effekten der beiden Subgruppen und der Gesamtpopulation. Insgesamt leitet der pU einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Abbruch wegen UE ab.

#### ***Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Everolimus.

Da ein Hinweis auf Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vorliegt, werden die Ergebnisse separat für Männer und Frauen interpretiert (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Demnach

ergibt sich für Männer unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist daher für diese Patientengruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet den Zusatznutzen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) auf Basis der Gesamtpopulation ab. Er begründet dies mit homogenen Ergebnissen zwischen den Subgruppen und der Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung weiblich zeige aufgrund der kleineren Patientenzahl keine statistische Signifikanz. Insgesamt leitet der pU für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab ab.

### *Spezifische UE*

Die in der Tabelle 16 dargestellten spezifischen UE wurden über die Beschäftigung mit dem Thema (Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis) sowie über die häufigen UE mit potenziell bedeutsamem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Schleimhautentzündungen, Stomatitis, Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; siehe Anhang B) identifiziert.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen (Verzerrung zuungunsten von Nivolumab) und des Fehlens von Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte wird nur eine qualitative Interpretation auf Basis von Raten vorgenommen. Liegen bei bekannter Verzerrung zuungunsten von Nivolumab statistisch signifikant weniger Ereignisse unter Nivolumab vor, so kann ein geringerer Schaden von Nivolumab abgeleitet werden. Für das schwere spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergibt sich somit ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus. Wegen der möglichen subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich für die nicht schweren spezifischen UE Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden.

Für das nicht schwere UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt. Werden bei bekannter Verzerrung zuungunsten von Nivolumab statistisch signifikant mehr Ereignisse unter Nivolumab detektiert, so kann keine Aussage abgeleitet, ein höherer Schaden von Nivolumab aber nicht ausgeschlossen werden. Bei den nicht schweren spezifischen UE Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems und Myalgie ist dies der Fall.

#### 2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alterskategorie I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Region (USA / Kanada, Westeuropa, Rest der Welt)
- MSKCC-Score (günstig, intermediär, ungünstig)
- Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1, 2)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren in der Studie CA209-025 für die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität a priori definiert. Die Merkmale Geschlecht, Alterskategorie und Region waren darüber hinaus auch für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4) im statistischen Analyseplan beschrieben.

In Modul 4 D liegen für alle genannten Subgruppenmerkmale verwertbare Daten zu den eingeschlossenen Endpunkten (bis auf MMRM-Auswertung der EQ-5D VAS sowie spezifische UE) vor. Die Analysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen beziehen sich auf die 100-Tage-Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung. Ausgenommen davon sind die Analysen zum Endpunkt Abbruch wegen UE, die sich auf die 30-Tage-Auswertungen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung beziehen.

Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ( $p < 0,05$ ). Aus einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 resultiert ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Nachfolgend werden für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik (FKSI-DRS), SUE, Abbruch wegen UE sowie schwere UE (CTCAE Grad 3–4) Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, bei denen mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt und zudem mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 17: Subgruppen (Überlebenszeit: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>CA209-025</b>						
Gesamtüberleben						
MSKCC-Score <sup>a</sup>						
günstig / intermediär	330 <sup>b</sup>	k. A. 133 (40,3) <sup>b</sup>	337 <sup>b</sup>	k. A. 154 (45,7) <sup>b</sup>	0,81 [0,64; 1,02] <sup>c</sup>	0,069 <sup>e</sup>
günstig	137	n. e. [n. e.; n. e.] 38 (27,7)	145	28,98 [26,91; n. e.] 50 (34,5)	0,80 [0,52; 1,21] <sup>d</sup>	0,289 <sup>e</sup>
intermediär	193	21,82 [18,27; n. e.] 95 (49,2)	192	18,43 [16,13; 23,06] 104 (54,2)	0,81 [0,61; 1,06] <sup>d</sup>	0,128 <sup>e</sup>
ungünstig	79	15,34 [9,59; 22,44] 50 (63,3)	74	7,85 [5,42; 9,69] 61 (82,4)	0,48 [0,32; 0,70] <sup>d</sup>	< 0,001 <sup>e</sup>
Gesamt	410	25,00 [21,75; n. e.] 183 (44,6)	411	19,55 [17,64; 23,06] 215 (52,3)	Interaktion:	0,048 <sup>f</sup>
a: Patientenzahlen beruhen analog zu Modul 4 D auf den Angaben aus dem CRF; ein Patient mit unbekanntem MSKCC-Score floss nicht in die Analyse ein						
b: eigene Berechnung; aus Angaben zu den Subgruppen „günstig“ und „intermediär“, weil diese Subgruppen homogen waren						
c: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten						
d: aus Cox-Modell (keine Adjustierung)						
e: Log-rank-Test (keine Adjustierung)						
f: Interaktionstest über die Subgruppen günstig vs. intermediär vs. ungünstig; aus Cox-Modell mit den Termen Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal						
CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 18: Subgruppen (Überlebenszeit: Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>CA209-025</b>						
Abbruch wegen UE <sup>b</sup>						
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen						
1	314	n. e. [26,74; n. e.] 46 (14,6)	303	n. e. [24,61; n. e.] 54 (17,8)	0,64 [0,43; 0,96]	0,030 <sup>c</sup>
2	89	n. e. [25,10; n. e.] 9 (10,1)	94	n. e. [16,16; n. e.] 22 (23,4)	0,34 [0,15; 0,73]	0,004 <sup>c</sup>
Gesamt	406	n. e. [26,74; n. e.] 55 (13,5)	397	n. e. [24,61; n. e.] 76 (19,1)	Interaktion	0,139 <sup>d</sup>
<p>a: aus Cox-Modell (keine Adjustierung)</p> <p>b: 30 Tage Nachbeobachtungszeit ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>c: Log-rank-Test (keine Adjustierung)</p> <p>d: aus Cox-Modell mit den Termen Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 19: Subgruppen (Überlebenszeit: schwere UE [CTCAE Grad 3-4]) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>CA209-025</b>						
schwere UE <sup>b</sup> (CTCAE Grad 3-4)						
Geschlecht						
männlich	312	8,08 [6,44; 11,99] 181 (58,0)	293	3,71 [2,73; 4,70] 199 (67,9)	0,62 [0,50; 0,76]	< 0,001 <sup>c</sup>
weiblich	94	4,86 [3,98; 7,36] 65 (69,1)	104	3,65 [2,50; 5,55] 67 (64,4)	0,83 [0,59; 1,17]	0,291 <sup>c</sup>
Gesamt	406	6,93 [6,14; 8,97] 246 (60,6)	397	3,68 [2,79; 4,57] 266 (67,0)	Interaktion	0,120 <sup>d</sup>
a: aus Cox-Modell (keine Adjustierung)						
b: 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung						
c: Log-rank-Test (keine Adjustierung)						
d: aus Cox-Modell mit den Termen Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

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 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.



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.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Abbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen. Für die beiden Patientengruppen mit einer bzw. 2 Vorbehandlungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab. Daher ergibt sich für den Endpunkt Abbruch für Patienten mit einer oder mit 2 antiangiogenetischen Vorbehandlungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus.

Abweichend dazu berücksichtigt der pU aufgrund aus seiner Sicht homogener Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu denen der Gesamtpopulation die Effektmodifikation nicht. Er leitet für die Gesamtpopulation für den Endpunkt einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Everolimus ab.

#### ***Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab. Daher ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Everolimus. Für Frauen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein höherer/geringerer Schaden von Nivolumab ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der aufgrund aus seiner Sicht homogener Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu denen der Gesamtpopulation die Effektmodifikation nicht berücksichtigt. Er leitet auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Everolimus ab.

### 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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

#### 2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt für Nivolumab im Vergleich zu Everolimus folgende Bewertung:

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Nivolumab für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score,
- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) jeweils für die Gesamtpopulation,
- jeweils einen Anhaltspunkt für geringeren Schaden von Nivolumab für den Endpunkt Abbruch wegen UE für Patienten mit einer oder 2 antiangiogenetischen Vorbehandlungen sowie
- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) für Männer.

Die Ergebnisse zu spezifischen UE können ausschließlich qualitativ betrachtet werden. Unter bestimmten Bedingungen können aber dennoch Aussagen aus den Daten abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.3.2.3 und 2.6.2.4.2). Aus der Interpretation ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab für die Endpunkte Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis sowie ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, jeweils für die Gesamtpopulation. Darüber hinaus kann ein größerer Schaden von Nivolumab für Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems betreffend (dargestellt über die Endpunkte Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgie) nicht ausgeschlossen werden.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 20).

### **Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UE sowie für spezifische UE**

Die Einschätzung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Abbruch wegen UE sowie spezifische UE hängt jeweils von der Schwere der aufgetretenen UE ab.

In der Studie CA209-025 erfolgte die Mehrheit der Abbrüche aufgrund schwerer UE (CTCAE Grad 3–4; Nivolumab-Arm: 70 %, Everolimus-Arm: 62 %). Daher werden die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Bei den spezifischen UE traten die potenziell bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonitis, Schleimhautentzündungen, Stomatitis, Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sowie Myalgie als nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere UE auf. Unter SUE oder schweren UE (CTCAE Grad 3–4) konnten jeweils keine potenziell bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Daher werden die Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Beim Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der häufigen schweren UE (CTCAE Grad 3–4) festgestellt. Daher wird dieser Endpunkt der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Nivolumab vs. Everolimus</b> <b>Median der Zeit bis zum Ereignis</b> <b>bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere</b> <b>Veränderung</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben		
MSKCC-Score		
günstig / intermediär	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,81 [0,64; 1,02] p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ungünstig	Median: 15,34 vs. 7,85 Monate HR: 0,48 [0,32; 0,70] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>o</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (FKSI-DRS)	Median: 4,4 vs. 1,9 Monate HR: 0,64 [0,54; 0,76] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>c</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mittlere Veränderung: 0,6 vs. -5,1 LS-MD: 5,7 [3,8; 7,7] p < 0,001 Hedges' g: 0,44 [0,28; 0,59] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	Median: 13,44 vs. 12,98 Monate HR: 0,91 [0,74; 1,12] p = 0,383	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Everolimus (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Everolimus Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen 1	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,64 [0,43; 0,96] p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
	2	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,34 [0,15; 0,73] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)		
Geschlecht männlich	Median: 8,08 vs. 3,71 Monate HR: 0,62 [0,50; 0,76] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	weiblich	Median: 4,86 vs. 3,65 Monate HR: 0,83 [0,59; 1,17] p = 0,291
spezifische UE (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)	qualitative Betrachtung	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>e</sup>
spezifische UE (Pneumonitis, Schleimhautentzündungen, Stomatitis)	qualitative Betrachtung Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar, beträchtlich <sup>f</sup>
spezifische UE (Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie)	qualitative Betrachtung	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein höherer Schaden ist nicht auszuschließen <sup>g</sup>
spezifische UE (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)	qualitative Betrachtung Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich <sup>h</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Everolimus  
(Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (<math>KI_o</math>)</p> <p>c: wegen unklarem Patienteneinschluss in die Auswertung</p> <p>d: Zusatznutzen angenommen bei oberen bzw. unteren KI-Grenzen <math>&lt; -0,2</math> oder <math>&gt; 0,2</math></p> <p>e: Ergebnisse auf Basis der Raten nicht statistisch signifikant unterschiedlich</p> <p>f: <math>KI_o</math> des RR der qualitativ betrachteten Raten: Pneumonitis <math>KI_o = 0,60</math>; Schleimhautentzündungen <math>KI_o = 0,34</math>; Stomatitis <math>KI_o = 0,29</math>. Die Effektgröße kann nicht exakt bestimmt werden. Bei bekannter Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab wird das Ausmaß aber als beträchtlich (<math>KI_o &lt; 0,80</math>) eingeschätzt.</p> <p>g: Ergebnis auf Basis der Raten bei bekannter Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab statistisch signifikant zuungunsten von Nivolumab</p> <p>h: <math>KI_o</math> des RR der qualitativ betrachteten Raten: <math>KI_o = 0,65</math>. Die Effektgröße kann nicht exakt bestimmt werden. Bei bekannter Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab wird das Ausmaß aber als erheblich (<math>KI_o &lt; 0,75</math>, Risiko <math>\geq 5\%</math>) eingeschätzt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, <math>KI_o</math>: obere Grenze Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; LS-MD: Least Square Mittelwertdifferenz; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ MSKCC-Score ungünstig Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik (FKSI-DRS) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UE               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen 1: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▫ Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen 2: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> <li>▪ Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Geschlecht männlich: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> <li>▪ spezifisches UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spezifische UE Pneumonitis, Schleimhautentzündungen, Stomatitis: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spezifische UE Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie: ein größerer Schaden ist nicht auszuschließen</li> </ul>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapie-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Ergebnisse zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben eine relevante Effektmodifikation durch den MSKCC-Score. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score und Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score getrennt abgeleitet.

Weiterhin zeigen sich Hinweise auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen beim Endpunkt Abbruch wegen UE sowie Geschlecht beim Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4). Da es sich in beiden Fällen jeweils nur um

einen Hinweis auf Effektmodifikation handelt und für keinen anderen Endpunkt ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die beiden Merkmale identifiziert wurde und die Effekte jeweils gleichgerichtet waren, wurde bei der Abwägung des Zusatznutzens über das Merkmal MSKCC-Score hinaus keine Differenzierung nach weiteren Merkmalen mehr vorgenommen.

### **Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score**

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Darüber hinaus liegen in der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte und Hinweise für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit unterschiedlichem Ausmaß vor. Auf der Seite der negativen Effekte kann ein höherer Schaden von Nivolumab nicht ausgeschlossen werden, der Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems betrifft.

Insgesamt wird der Mortalitätsvorteil von Nivolumab durch einen konsistenten Vorteil bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gestützt. Die negativen Effekte sind so gering, dass die Vorteile von Nivolumab insbesondere auch zum Gesamtüberleben dadurch nicht infrage gestellt werden.

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten mit einem ungünstigen MSKCC-Score einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

### **Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score**

Für Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score ist ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Darüber hinaus verbleiben aber bei der Betrachtung der Ergebnisse, die für die Gesamtpopulation und damit auch für Patienten mit einem günstigen / intermediären MSKCC-Score gelten, in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen Anhaltspunkte und Hinweise auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden von Nivolumab mit einem Ausmaß von nicht quantifizierbar bis erheblich. Auf der Seite der negativen Effekte kann ein höherer Schaden von Nivolumab nicht ausgeschlossen werden, der Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems betrifft. Insgesamt wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab daher als beträchtlich eingeschätzt.

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten mit einem günstigen / intermediären MSKCC-Score einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.



### 2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

#### CA209-025

Bristol-Myers Squibb. Analyses of quality of life and resource utilization endpoints in a randomized, open-label, phase 3 study of Nivolumab (BMS-936558) versus Everolimus in subjects with advanced or metastatic clear-cell renal carcinoma (RCC): study CA209025; statistical analysis plan [unveröffentlicht].

Bristol-Myers Squibb. Core safety statistical analysis plan for multiple indications: Nivolumab program; statistical analysis plan [unveröffentlicht].

Bristol-Myers Squibb. Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025): full text view [online]. In: CT.gov. [Zugriff: 23.05.2016]. (Nct01668784). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01668784>.

Bristol-Myers Squibb Gmb H, Co K. Studienbericht der Studie CheckMate 025 (CA209-025).

Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Ther [online]. In: EU-CTR. [Zugriff: 23.05.2016]. (2011-005132-26). URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005132-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005132-26).

Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine 2015; 373(19): 1803-1813.

Ono Pharmaceutical. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of ONO-4538/BMS-936558 vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. [Zugriff: 23.05.2016]. (JPRN-JapicCTI-122014). URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-122014>.

Squibb B-M. Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025): study results [online]. In: CT.gov. (Nct01668784). URL: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01668784?show\\_locs=Y&sect=X4301256#otr](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01668784?show_locs=Y&sect=X4301256#otr).

## **2.4 Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 30.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 10.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 10.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 18.05.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine Studien, die Nivolumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus untersuchen. Somit ist neben einem direkten Vergleich auch kein indirekter Vergleich von Nivolumab und Sunitinib über einen Brückenkomparator möglich.

Zusammenfassend legt der pU damit keine geeigneten Studien vor, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus zu untersuchen.

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab nicht belegt.

### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 22 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 22: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus	günstiger / intermediärer MSKCC-Score ungünstiger MSKCC-Score	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus	Sunitinib	Zusatznutzen nicht belegt	

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Gesamtpopulation der Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)**

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

Der pU benennt die zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Abhängigkeit von der Vortherapie der Patienten und folgt damit der Festlegung des G-BA. Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie (Fragestellung 1) benennt der pU Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus (Fragestellung 2) benennt er Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

### **2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 D)**

#### **2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Monotherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung soll laut pU hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt.

#### **Patientenpopulation**

Um die Patientenpopulation der beiden Fragestellungen eindeutig voneinander abgrenzen zu können, beschreibt der pU die Population der Fragestellung 1 (Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie) als Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie. Unter einer antiangiogenetischen Vortherapie versteht der pU dabei die Behandlung mit Inhibitoren des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)- Signalwegs, wozu er Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und VEGF-bindende monoklonale Antikörper zählt. Mit dieser Operationalisierung schließt der pU Patienten aus der Population für die Fragestellung 1 aus, welche ausschließlich mit einer Zytokintherapie vorbehandelt waren. Der G-BA bestimmt für diese Patienten keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie. Er begründet dies damit, dass eine Zytokintherapie aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt würde. Es sei zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie weiter abnehmen wird. Gemäß aktueller Leitlinie [6] wird darüber hinaus eine Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit Zytokinen nicht empfohlen. Auch die Behandlung mit Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie wird nicht empfohlen. Die

Einschränkung der Population der Fragestellung 1 auf Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie laut Kriterien des pU hat somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab keine Konsequenz.

### **Intervention / Vergleichstherapie**

Die Einschlusskriterien des pU ermöglichen zum einen die Identifikation von Studien für einen direkten Vergleich zwischen Nivolumab und Everolimus (für Fragestellung 1) bzw. Sunitinib (für Fragestellung 2). Darüber hinaus können auch solche Studien identifiziert werden, die einen indirekten Vergleich von Nivolumab und Sunitinib ermöglichen. Die Wahl des Brückenkomparsators schränkt der pU dabei nicht ein. Dem Vorgehen des pU wurde gefolgt.

Der pU plant Studien einzuschließen, die eine Behandlung mit Nivolumab bis zum Progress oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität vorsehen. Die Fachinformation von Nivolumab hingegen sieht eine Behandlung bis zu dem Zeitpunkt vor, an dem kein klinischer Nutzen mehr besteht oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird [3]. Da die vom pU eingeschlossene Studie abweichend von den vom pU formulierten Einschlusskriterien die Möglichkeit geboten hat, dass Patienten auch nach Krankheitsprogression weiterbehandelt werden konnten, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand, bleibt die Abweichung in den Einschlusskriterien des pU von den Angaben der Fachinformation von Nivolumab ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

### **Endpunkte**

Der pU benennt in den Einschlusskriterien in der Endpunktkategorie Morbidität das Instrument FKSI-DRS zur Messung der Morbidität. Er orientiert sich dabei offensichtlich an den Instrumenten, die in seinen Studien angewendet wurden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da die jeweiligen Endpunkte möglicherweise auch mit anderen Instrumenten erhoben werden können. Das Vorgehen des pU bleibt jedoch ohne weitere Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat.

#### **2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

### **Verzerrungsaspekte**

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die

Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Neben der Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials stellt der pU im selben Abschnitt dar, wie er ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit und die Wahrscheinlichkeit eines ggf. vorliegenden Zusatznutzens einstuft. Abweichend von der durch den pU beschriebenen Methodik kann die Ergebnissicherheit erhöht werden, wenn eine eindeutige Richtung eines vorhandenen Verzerrungspotenzials dies begründet [5].

### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

#### ***Patientencharakteristika***

Der pU gibt an, für seine eingeschlossene Studie folgende Baseline-Charakteristika darzustellen: Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, Karnofsky-Index, MSKCC-Score zu Studienbeginn, Heng-Kriterien, Raucher, Gewicht, Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status, Zeit seit erster Diagnose, Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung, Patienten mit mindestens einer Läsion, Anzahl der Organe mit mindestens einer Läsion, Patienten mit mindestens einer Zielläsion, Summe der Referenzdurchmesser der Zielläsionen und Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen. Seine Auswahl begründet der pU damit, dass neben prognostisch relevanten Faktoren verschiedene Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflussen können.

Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung werden ergänzend die Kriterien Therapie- und Studienabbrüche aufgenommen, während einige der genannten Charakteristika nicht dargestellt werden. Die Angaben zum MSKCC-Score zu Studienbeginn liegen im Studienbericht sowohl basierend auf den Informationen aus den Case Report Forms (CRF) als auch auf denen aus dem IVRS vor. Diese Angaben sind diskrepant. Da der pU in Modul 4 D Subgruppenanalysen präsentiert, die auf den Angaben zum Merkmal MSKCC-Score zu Studienbeginn aus den CRF beruhen, werden analog die Patientencharakteristika zum MSKCC-Score zu Studienbeginn ebenfalls auf Basis der Angaben aus den CRF dargestellt.

#### ***Endpunkte***

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS-Summenwert), gesundheitsbezogene

Lebensqualität (EQ-5D) und Nebenwirkungen. Er beschreibt ausführlich, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Für die eingesetzten Fragebögen FKSI-DRS und EQ-5D begründet er die Auswahl der von ihm herangezogenen Minimal important Differences (MID). Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

### **Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Abschnitt 4.2.5.2 von Modul 4 D beschreibt er die Methodik der für alle von ihm berichteten patientenrelevanten Endpunkte vorgenommenen Überlebenszeitanalysen. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

#### **Meta-Analysen**

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **Sensitivitätsanalysen**

Das Dossier enthält in Modul 4 D in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik wird gefolgt; die Auswahl der Faktoren ist nachvollziehbar.

Zudem beschreibt der pU im selben Abschnitt die von ihm durchgeführten Auswertungen der Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Objektive Ansprechrate sowie Arzneimittelnebenwirkungen und Immunvermittelte UE als „Zusatzanalysen“ im Rahmen der Untersuchungen des Gesamtüberlebens sowie der UE. Da diese Endpunkte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3), erfolgt keine Kommentierung der entsprechenden Analysen.

#### **Subgruppen / Effektmodifikatoren**

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.6.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 D in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wird hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Laut Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.5 erfolgte auch eine Subgruppen-Analyse mittels eines gemischten linearen Modells für Messwiederholungen (MMRM); Ergebnisse werden allerdings nicht präsentiert.

### **Indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### **2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung**

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

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

#### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

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



Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Nivolumab identifiziert.

### **Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Für Fragestellung 2 hat der pU für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Der pU gibt an, dass keine vergleichende Studie mit Nivolumab für Patienten nach Vorbehandlung mit Temezirolimus identifiziert wurde. Ein indirekter Vergleich konnte somit laut pU nicht durchgeführt werden.

Dennoch wurde zur Überprüfung dieses Ergebnisses eine Suche in den Studienregistern durchgeführt (siehe direkter Vergleich). Die Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für Nivolumab ergab keine relevante Studie für Patienten nach Vorbehandlung mit Temezirolimus.

#### **2.6.2.3.2 Studienpool**

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

### **Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung**

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie legt der pU die RCT CA209-025 vor, in der Nivolumab mit Everolimus verglichen wurde. Der pU zieht diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

Der Einschätzung der Relevanz der Studie CA209-025 für die Bewertung des Zusatznutzens wird gefolgt.

### **Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Temezirolimus**

Der pU legt keine Studie für einen direkten Vergleich von Nivolumab mit Sunitinib für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Temezirolimus vor. Er gibt an, dass er weder für einen direkten noch einen indirekten Vergleich relevante vergleichende Studien für die Fragestellung 2 identifizieren konnte. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

In den Abschnitten 4.4.1 und 4.4.2 des Moduls 4 D begründet der pU dennoch, warum die Ergebnisse der Studie CA209-025, aus der mit Temezirolimus vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ausgeschlossen waren, übertragbar seien.

So würden 3 weitere seiner Studien (CA209-010 [7], CA209-009 [8], CA209-003 [9]) die Wirksamkeit von Nivolumab in der mit Temsirolimus vorbehandelten Population zeigen. Der pU gibt dabei selbst an, dass es sich bei diesen Studien um nicht-kontrollierte Studien der Phasen 1 und 2 handelt, in denen Nivolumab überwiegend nicht in zugelassener Dosierung gegeben wurde. Laut pU sei aber davon auszugehen, dass der hochsignifikante Vorteil in der Wirksamkeit, Lebensqualität und den Nebenwirkungen von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten gegenüber jeder der für die Teilpopulation der Vorbehandelten infrage kommenden zweckmäßigen Vergleichstherapien auch bei Temsirolimus vorbehandelten Patienten erhalten bliebe. Es wird davon ausgegangen, dass der pU sich dabei auf die Ergebnisse der RCT CA209-025 bezieht. Darüber hinaus habe laut pU auch die European Medicines Agency (EMA) keine geringere Wirksamkeit von Nivolumab bei nicht antiangiogenetischen Vortherapien beschrieben und die Zulassung von Nivolumab im Hinblick auf die Vortherapie nicht eingeschränkt.

Der Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird nicht gefolgt. Die Studien, auf die der pU sich beruft, sind für eine Bewertung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie CA209-025 auf mit Temsirolimus vorbehandelte Patienten nicht geeignet. Neben den Gründen, die der pU selbst bereits anführt (nicht-kontrollierte Studien, Dosierung überwiegend nicht zulassungskonform), war der Anteil der Patienten, die mit Temsirolimus vorbehandelt waren, sehr gering (CA209-010: 9 Patienten [5,4 %]). Zum Teil sind den Studienunterlagen nur Angaben zur Vorbehandlung mit einem mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitor (Everolimus oder Temsirolimus) zu entnehmen (CA209-003: 11 Patienten mit Nierenzellkarzinom [32,4 %]) oder es liegen dazu nur die Angaben des pU aus Modul 4 D vor (CA209-009: 15 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [16,5 %]). Eine Aussage zur Übertragbarkeit der Ergebnisse lässt sich daher nicht treffen.

#### **2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **2.6.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Für die Fragestellung 2 zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus gegenüber Sunitinib liegt keine RCT vor. Daher beziehen sich die nachfolgenden Ausführungen ausschließlich auf die Ergebnisse zu Fragestellung 1 (Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie).

Die Angaben des pU zu Design und Patientenpopulation der Studie CA209-025 sind weitgehend ausreichend.

### **Studiendesign**

Die Angaben des pU zu den Studieninterventionen und zur geplanten Nachbeobachtung wurden mit Angaben aus dem Studienbericht ergänzt. Bei den Angaben des pU zur mittleren Beobachtungsdauer (Behandlung + Nachbeobachtung) für den Endpunkt Gesamtüberleben ergeben sich leichte Abweichungen zwischen Modul 4 D und den Studienunterlagen, da sich die Angaben in Modul 4 D auf die Anzahl der behandelten Patienten beziehen, diejenigen im Studienbericht auf die Anzahl randomisierter Patienten. Die mittlere Beobachtungsdauer für Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen konnte nicht aus den Studienunterlagen ermittelt werden.

### **Population**

In die Studie CA209-025 wurden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie (zur Definition der antiangiogenetischen Vortherapie des pU siehe Abschnitt 2.6.2.1 zur Patientenpopulation) eingeschlossen.

Der pU versteht darunter solche Patienten, für die aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und / oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Der G-BA geht davon aus, dass die relevanten Patienten an einem primär inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom erkrankt sind, eine Operation mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. Die in der Studie des pU untersuchten Patienten entsprechen somit dem Anwendungsgebiet von Nivolumab für die vorliegende Fragestellung.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CA209-025 sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies begründet er zum einen damit, dass rund 76 % der gesamten Studienpopulation aus westlichen Industrieländern (Westeuropa, USA, Kanada) stammte und 87,7 % der Studienpopulation der ethnischen Gruppe „weiß“ angehörten.

Zum anderen seien die demografischen Eigenschaften der Studienpopulation bezüglich Alter, Geschlecht und MSKCC-Score mit denen von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Deutschland vergleichbar. Diese Aussage stützt er auf Daten aus einem offenen, longitudinalen, multizentrischen klinischen Register für Patienten mit Nierenzellkarzinom in Deutschland (NCT00610012).

Darüber hinaus entspräche die Dosierung des Komparators Everolimus in der Studie CA209-025 sowohl den Angaben der Fachinformation als auch den Empfehlungen der European Association of Urology [10]. Schließlich sei das Subgruppenmerkmal Region (USA / Kanada versus Westeuropa versus Rest der Welt) kein Effektmodifikator.

Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen

sind. Da in der Studie CA209-025 keine Patienten eingeschlossen wurden, die lediglich mit Zytokinen vorbehandelt worden waren, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

#### 2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 D (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die Studie CA209-025 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt es als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt. Das offene Studiendesign wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum **Gesamtüberleben** bewertet der pU als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt **Symptomatik** (FKSI-DRS) als hoch. Er begründet dies mit einer potenziell informativen Zensierung, dem im Studienverlauf sinkenden Rücklauf von Fragebögen und dem offenen Studiendesign bei subjektiver Endpunkterhebung.

Eine Beschreibung der Zensierung erfolgt nicht. Laut Studienprotokoll war eine Erhebung nach Therapieabbruch nach etwa 30 und 100 Tagen geplant. In Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) wird ebenfalls deutlich, dass der pU nur von Patienten eine Endpunkterhebung erwartet, die sich noch unter Behandlung befinden. Daher wird von einer Zensierung bei Tod und Ereignisfreiheit bis 30 oder 100 Tage nach Therapieabbruch oder Tag des Datenschnitts ausgegangen.

Der Einschätzung des pU, dass ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik vorliegt, wird gefolgt. Neben den genannten Gründen wird der relevant hohe Anteil an Patienten ohne Messung zu Studienbeginn, die als „zensiert“ eingeschlossen wurden, als zusätzlich verzerrender Aspekt identifiziert.

Den Rücklauf von Fragebögen betreffend werden abweichend vom pU nicht nur Messungen von Patienten erwartet, die noch unter Behandlung stehen, sondern von Patienten, die sich noch in der Studie befinden. Der pU beschreibt zusätzlich den Rücklauf von Fragebögen bezogen auf die „ITT-Population“, der erst ab Woche 16 (Nivolumab) bzw. ab Woche 12 (Everolimus) unter 70 % läge. Bei Verwendung der Angaben zu den auswertbaren Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt aus Modul 4 D werden jedoch – bezogen auf alle randomisierten Patienten – die 70 % im Nivolumab-Arm ab Woche 12 und im Everolimus-Arm ab Woche 8

unterschritten. Insgesamt fällt der Anteil von Patienten mit Erhebung bezogen auf die noch lebenden Patienten zwischen den Wochen 8 und 12 unter 70 %.

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. Da die Auswertungen auf Basis der im Studienbericht berichteten Progressionsraten keine qualitativen Abweichungen von den in Modul 4 D dargestellten Analysen über die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigten, wurden die Ergebnisse der adäquateren Auswertung aus Modul 4 D herangezogen. Im Falle eines statistisch signifikanten Effekts kann aber aufgrund des unklaren Patienteneinschlusses in die Auswertung das Ausmaß nicht quantifiziert werden.

Für den Endpunkt **Gesundheitsstatus** (EQ-5D VAS) bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als hoch, bezieht sich dabei allerdings auf die Ergebnisse aus der Auswertung über die Zeit bis zur Verschlechterung. Wie in Abschnitt 2.6.2.4.3 beschrieben, wurde diese Analyse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Stattdessen wurde die Auswertung aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) betrachtet und das Verzerrungspotenzial für die entsprechenden Ergebnisse nachträglich bestimmt.

Laut Angaben in Modul 4 D gingen aus dem Nivolumab-Arm 353 (86,1 %) und aus dem Everolimus-Arm 337 (82,0 %) der Patienten in die Auswertung ein. Zwischen den Wochen 8 und 12 fällt der Anteil von Patienten mit Erhebung bezogen auf die noch lebenden Patienten unter 70 %. Das Verzerrungspotenzial wurde für den Gesundheitsstatus wegen des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung, des relevant hohen Anteils nicht in der Auswertung berücksichtigter Patienten (> 10 %) und dem im Studienverlauf sinkenden Rücklauf von Fragebögen als hoch bewertet.

Die Ergebnisse zum Endpunkt **SUE** bewertet der pU aufgrund von potenziell informativer Zensierung als hoch. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Für den Endpunkt **Abbruch wegen UE** schätzt er das Verzerrungspotenzial wegen der potenziell informativen Zensierung und wegen des offenen Studiendesigns ebenfalls als hoch ein. Der Einschätzung bzgl. des Verzerrungspotenzials wird zwar gefolgt, jedoch nur aufgrund einer potenziell informativen Zensierung. Weil es größtenteils schwere UE (CTCAE Grad 3–4) waren, die zum Abbruch führten, wird davon ausgegangen, dass eine potenzielle Verzerrung durch die fehlende Verblindung nicht vorliegt. Für den Endpunkt **schwere UE** (CTCAE Grad 3–4) stuft der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Er begründet dies mit der medianen Zeit bis zum Ereignis, die kürzer gewesen sei als die mittlere Beobachtungsdauer. Die mittlere Beobachtungsdauer für UE wird nicht berichtet. Die Informationen sind nicht ausreichend,

um bei diesem Anteil an Zensierten die Ergebnisse als potenziell niedrig verzerrt einzustufen. Dem pU wird daher nicht gefolgt und das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Für die UE-Endpunkte liegen keine entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven vor, die für eine vollständige Bewertung des Verzerrungspotenzials erforderlich gewesen wären.

Über die vom pU herangezogenen Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die **spezifischen UE** Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Pneumonitis (PT), Schleimhautentzündungen (PT), Stomatitis (PT), Arthralgie (PT), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT), Myalgie (PT) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE CTCAE Grad 3–4) für die vorliegende Bewertung herangezogen. Da der pU für diese Endpunkte keine Auswertung vorlegt, wurden eigene Berechnungen durchgeführt. Diese waren lediglich auf Basis von Raten möglich. Die so vorgenommenen Analysen sind bei den vorliegenden Unterschieden in der medianen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer nicht adäquat. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer können im Nivolumab-Arm mehr Ereignisse auftreten als im Vergleichsarm. Deshalb wurde das Verzerrungspotenzial für die spezifischen UE nachträglich als hoch zuungunsten von Nivolumab bewertet. Bei spezifischen UE, die als nicht schwerwiegend oder nicht schwer eingestuft wurden, stellt außerdem das offene Studiendesign einen verzerrenden Aspekt dar. Die Ergebnisse finden nur eingeschränkte Berücksichtigung in der Nutzenbewertung: Im Fall von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Nivolumab kann aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab ein geringerer Schaden von Nivolumab abgeleitet werden. Bei nicht statistisch signifikanten Unterschieden ist ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt. Liegen statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Nivolumab vor, kann hieraus ebenfalls keine Aussage abgeleitet werden, ein größerer Schaden von Nivolumab ist aber möglich. Bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effektes zugunsten von Nivolumab wurde die Wahrscheinlichkeit deshalb trotz des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials nur dann herabgesetzt (z. B. von Hinweis auf Anhaltspunkt), wenn das spezifische UE als nicht schwerwiegend oder nicht schwer eingestuft wurde.

Für die **Gesamtrate UE** erfolgt keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird.

#### **2.6.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie CA209-025 war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.

Zusätzlich stellt der pU zeitadjustierte Analysen zum progressionsfreien Überleben (PFS) und der objektiven Ansprechraten (ORR) dar, um den Endpunkt Mortalität umfassend darzustellen. Er leitet daraus aber selbst keinen Zusatznutzen ab.

### ***Morbidität***

- Symptomatik (FKSI-DRS): eingeschlossen

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem validierten Fragebogen FKSI-DRS erhoben. Dieser Fragebogen ist eine Subskala des FKSI-15, bei dem es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt. Der FKSI-DRS besteht aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. Ein hoher Ereigniswert spiegelt eine hohe Symptombelastung wieder.

Der pU stellt in Modul 4 D als primäre Auswertung die Änderung krankheitsbezogener Symptome als Zeit bis zur Verschlechterung dar. Zusätzlich legt er als Sensitivitätsanalysen eine MMRM-Auswertung zur Änderung der krankheitsbedingten Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Summenwerts der krankheitsbedingten Symptome dar. In die Analysen sind nur diejenigen Fragebögen eingeflossen, in denen  $\geq 5$  der 9 Fragen beantwortet worden waren.

Als Responsekriterium für seine primäre Auswertung zieht der pU eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn heran. Dieses Responsekriterium war im Studienbericht a priori definiert und basiert laut Angaben des pU auf einer validierten MID von 2 Punkten [11]. Die vom pU herangezogene Validierungsstudie hat mittels ankerbasiertem Verfahren eine MID von 2 bis 3 Punkten ermittelt. Diese MID umfasst Patienten mit einer globalen Veränderung der Symptomatik, ohne diese in minimal und deutlich zu unterteilen. Daher geht eine Veränderung nach der genannten MID über eine minimale Verbesserung / Verschlechterung hinaus. Patienten, die der pU als Responder wertet, erfahren somit eine deutliche, mehr als minimale Verschlechterung ihrer Symptomatik. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird die primäre Analyse des pU (Zeit bis zur Verschlechterung) mit einem Trennwert von 2 Punkten als adäquate Auswertung herangezogen.

Um die Rücklaufquoten für beide Behandlungsgruppen zu ermitteln, stellt der pU in Modul 4 D den Anteil auswertbarer Patienten an der erwarteten Patientenzahl dar, also an

denjenigen Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt noch unter Behandlung waren. Diese Darstellung von Rücklaufquoten ist nicht sachgerecht, da nicht alle Patienten der Studie in die Auswertung einfließen. Eine sachgerechte Ermittlung der Rücklaufquoten erfolgt basierend auf der Anzahl randomisierter Patienten. Da zwischen den Angaben zu den auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt zwischen Modul 4 D und dem Studienbericht nicht nachvollziehbare Diskrepanzen vorliegen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2), wird das Ausmaß eines Effekts im Falle eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen als nicht quantifizierbar eingestuft.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

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 schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.

Abweichend vom pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

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.

Alternativ wird daher die vom pU dargestellte 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 als nicht quantifizierbar eingeschätzt.



### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Index Wert): nicht eingeschlossen

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.

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 eine MMRM-Auswertung zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung zu Studienbeginn vor.

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.

### ***Nebenwirkungen***

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen zieht der pU in Modul 4 D für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum ersten UE heran. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

In der Studie CA209-025 wurden Nebenwirkungen zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und  $30 \pm 7$  Tage (30-Tage-Auswertung) sowie 91 bis 121 Tage (100-Tage-Auswertung) nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. In Modul 4 D präsentiert der pU 2 Hauptanalysen zu Nebenwirkungen: Auswertungen der UE mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung (30-Tage-Auswertungen) sowie Auswertung der UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung (30-Tage-Auswertung für Abbruch wegen UE, 100-Tage-Auswertungen für die Endpunkte UE, SUE und schwere UE [CTCAE Grad 3–4]). Für die 2. Analyse hat der pU solche PT nicht erfasst, die seiner Einschätzung zufolge sicher einer Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Dabei handelt es sich um folgende PT der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“: Krebschmerzen, Neubildung des Duodenums, intrakranielle Tumorbilung, Lymphangiosis carcinomatosa, Progression eines malignen Neoplasmas, Nebennierenmetastasen, Knochenmetastasen, Metastasen im Zentralnervensystem, Lungenmetastasen, Pankreasmetastasen, Wirbelsäulenmetastasen, Metastasenschmerz, Nierenzellkarzinom mit Metastasen sowie Tumorschmerzen. Die Auswahl der PT begründet der pU nicht näher.

Die Wahl der PT, die der pU aus seiner Analyse herausrechnet, ist nicht vollständig nachvollziehbar. Die Änderung der Patientenzahlen bei Berücksichtigung zusätzlicher, vom pU nicht herausgerechneter PT der oben genannten SOC wäre aber nur minimal. Daher werden die Auswertungen ohne Progress der Grunderkrankung mit möglichst langer Beobachtungszeit (30-Tage-Auswertung für Abbruch wegen UE, 100-Tage-Auswertung für SUE und schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) als adäquate Auswertungen herangezogen. Um einschätzen zu können, welchen Einfluss die Progression der Grunderkrankung auf die Ergebnisse zu Nebenwirkungen gehabt hat, wäre jeweils die Darstellung der Analysen mit und ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung für die 100-Tage-Auswertung hilfreich gewesen. Diese sind im Dossier nicht verfügbar. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen diese Informationen in Modul 4 D für die 30-Tage-Auswertungen vor.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE Grad 3–4): eingeschlossen

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) berücksichtigt der pU jeweils das schwerste Ereignis eines Patienten. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 erlitten hatten. Lag für dieses UE zuvor ein Schweregrad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit einem UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Diesem Vorgehen des pU wird gefolgt.

- immunvermittelte UE: nicht eingeschlossen

Der pU legt in Modul 4 D ergänzend Auswertungen zu immunvermittelten UE vor, welche er im Rahmen seines klinischen Entwicklungsprogramms definiert hat. Diese wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- 1) UE, die sich in Art, Häufigkeit oder Schwere von UE unterscheiden können, die von Nicht-Immuntherapien verursacht werden
- 2) UE, die zu ihrer Behandlung einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) bedürfen können
- 3) UE, bei denen frühzeitige Erkennung und Behandlung eine schwere Toxizität abschwächen können
- 4) UE, für welche mehrfache Ereignisbezeichnungen zu benutzen sind, um eine einzelne UE-Art zu beschreiben, und die somit die Zusammenfassung verschiedener Bezeichnungen zur vollständigen Charakterisierung notwendig machen können.

Wenngleich diese Leitprinzipien zur Signaldetektion im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprogramms geeignet sein mögen, kann mit ihnen keine messsichere Operationalisierung immunologischer UE zur Bestimmung des Zusatznutzens abgeleitet werden.

### *Spezifische UE*

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgte zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Pneumonitis (PT), Schleimhautentzündungen (PT), Stomatitis (PT), Arthralgie (PT), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT), Myalgie (PT), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3–4).

In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  in mindestens einem der beiden Studienarme auftraten, sowie alle SUE, schweren UE (CTCAE Grad 3–4) und Therapieabbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  (Tabelle 26 bis Tabelle 29).

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU legt Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen / potenziellen Effektmodifikatoren vor:

- MSKCC-Score (gemäß Angaben aus dem CRF; günstig vs. intermediär vs. ungünstig)
- Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (gemäß Angaben aus dem CRF; 1 vs. 2)
- Region (USA / Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)
- Alterskategorie I (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Alterskategorie II (< 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre)
- Alterskategorie III (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre und < 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre)
- Alterskategorie IV (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre und < 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre und < 85 Jahre vs.  $\geq 85$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie I (weiß vs. schwarz / afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Ethnie II (weiß vs. nicht-weiß)
- Raucherstatus (ja vs. nein / unbekannt)
- Karnofsky-Index (< 90 % vs. 90 bis 100 %)

- Zytokin-Vorbehandlung (ja vs. nein)
- Zeit von der Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie in metastasierten Regimen (< 1 Jahr vs. ≥ 1 Jahr)
- Heng-Kriterien (günstig vs. intermediär vs. ungünstig)
- PD-L1-Status I (≥ 5 % vs. < 5 %)
- PD-L1-Status II (≥ 1 % vs. < 1 %)
- PD-L1-Status III (≥ 10 % vs. < 10 %)

Von diesen Subgruppenmerkmalen werden die Region, die Alterskategorie I und das Geschlecht eingeschlossen. Darüber hinaus wird die Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen sowie der MSKCC-Score als Ausdruck der Schwere der Erkrankung eingeschlossen.

Die Alterskategorie I wird gewählt, weil sie a priori definiert war und einem gängigen Trennwert zum Merkmal Alter entspricht. Der MSKCC-Score dient als Prognosefaktor für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und war darüber hinaus Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung in der Studie CA209-025.

Der PD-L1-Status wird nicht als Merkmal eingeschlossen. Im Gegensatz zum Lungenkarzinom (zum Beispiel [14]) erscheint die Nutzung des PD-L1-Status als Prognosefaktor oder Merkmal zur Therapieentscheidung bislang unklar. Es zeigen sich Hinweise darauf, dass sich die PD-L1-Expression zwischen Primärtumor und Metastasen unterscheidet. Darüber hinaus werden unterschiedliche Cut-off Werte und Analysemethoden beschrieben, die zur Bestimmung des PD-L1-Status eingesetzt werden [15]. Die Leitlinie Nierenzellkarzinom gibt keine Therapieempfehlungen abhängig vom PD-L1-Status [6]. Der pU selbst beschreibt die Subgruppenanalysen zum Merkmal PD-L1 als explorativ, um einen potenziellen Biomarker für das Nierenzellkarzinom zu identifizieren.

Der pU beschreibt in Modul 4 D, Abschnitt 4.2.5.5, dass er zusätzliche Subgruppen-Analysen für MMRM-Auswertungen der dargestellten Endpunkte durchgeführt habe. Ergebnisse zu diesen Analysen präsentiert er aber nicht.

#### **2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

#### **2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

### **2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

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

### **2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

#### **Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie**

Der pU ordnet die vorliegende Studie CA209-025 der Evidenzstufe Ib zu und stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Des Weiteren schätzt der pU das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) als niedrig ein. Zum Verzerrungspotenzial der Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), SUE und Abbruch wegen UE macht der pU an dieser Stelle keine Angaben. Aus dem Modul 4 D ist aber zu entnehmen, dass er das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch einschätzt. Dieser Einschätzung wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

Darüber hinaus betrachtet der pU alle von ihm dargestellten Endpunkte als patientenrelevant und beschreibt, dass die Ergebnisse der internationalen Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Daraus folgert eine hohe Aussagekraft der Studienergebnisse.

Schließlich gibt der pU an, dass sich aus seiner Sicht aus der Studie CA209-025 ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten ließe. Er begründet seine Einschätzung damit, dass es in onkologischen Indikationen häufig nur eine Phase III-Zulassungsstudie gäbe. Darüber hinaus beschreibt er, dass die Studie CA209-025 aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils unter Nivolumab vorzeitig beendet worden sei, um den Patienten des Everolimus-Arms eine Behandlung mit Nivolumab in einer offenen Extensionsphase zu ermöglichen. Die Studie sei weiterhin multizentrisch mit 146 Zentren durchgeführt. Schließlich habe eine Vielzahl von Effektschätzern einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert und es lägen konsistente Ergebnisse über alle untersuchten Subgruppen hinweg vor.

Der Einschätzung des pU, dass sich aufgrund der genannten Gründe aus der Studie CA209-025 ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten lässt, wird nicht gefolgt. In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung gestellt, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Dies gilt unabhängig von der Indikation und dem Vorgehen der Zulassungsbehörden. Soll aus lediglich einer Studie im

Ausnahmefall ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, so sind an diese Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen.

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.

Aus diesem Grund können aus der Studie CA209-025 maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

### **Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus**

Der pU begründet, warum aus seiner Sicht die Ergebnisse der Studie CA209-025 – unter der Annahme eines hohen Verzerrungspotenzials – auf Patienten mit einer Vortherapie mit Temezirolimus übertragbar seien. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

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

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

### **Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie**

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie leitet der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ab.

Er begründet dies damit, dass er für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik (FKSI-DRS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet, für schwere UE (CTCAE Grad 3–4) einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und für die Endpunkte Abbruch wegen UE und jegliches UE jeweils einen Hinweis auf einen erheblichen bzw. geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus sieht der pU für keinen patientenrelevanten Endpunkt einen Nachteil oder Schaden von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

Der pU leitet den Zusatznutzen ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation ab. Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen wertet er an anderer Stelle in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3.2) als „Zufallsbefunde“, die aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden könnten, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde.

Bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit des vorgelegten Vergleichs wird vom pU abgewichen. Wie in Abschnitt 2.6.2.8.1 begründet, lässt sich aus der Studie CA209-025 maximal ein Hinweis ableiten. Darüber hinaus werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Gesamtrate UE nicht zur Abwägung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.3.3.2 dargestellt.

### **Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus**

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib ab. Er begründet dies mit der Annahme, dass die Ergebnisse der Studie CA209-025 auf Patienten mit einer Vortherapie mit Temezirolimus übertragbar seien. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.4.3 dargestellt.

#### **2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab eingesetzt.

##### **2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

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

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

##### **2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Nierenzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation beschreibt der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation von Nivolumab als erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie [3].

Im Beratungsgespräch des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird konkretisiert, dass die Patienten an einem primär inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom erkrankt sind und eine Operation mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht infrage kommt.

Da der G-BA unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien in Abhängigkeit von der Vortherapie bestimmt hat, wird die GKV-Zielpopulation weiter unterteilt in (siehe Abschnitt 2.2):

- Patienten nach Vortherapie
- Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass mit den bisherigen Therapieoptionen Behandlungsziele wie insbesondere die Verbesserung des Gesamtüberlebens nicht bzw. nur unzulänglich erreicht werden konnten. Daher besteht ein Bedarf an Behandlungsoptionen mit neuen Wirkmechanismen wie beispielsweise Nivolumab, das über eine Blockade von immunologischen Checkpoints wirkt.

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt in 5 Schritten.

###### **1) Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom**

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patienten mit einem Nierenkarzinom (ICD-10 C64) abgeleitet. Grundlage bilden die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut sowie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [16-20]. Der pU erläutert, dass der Anteil der 0- bis 19-Jährigen an allen Patienten bei 0,7 % liegt. Er geht daher davon aus, dass die gemeldeten Fälle gleichzusetzen sind mit den Angaben für Erwachsene.



Als Untergrenze nimmt der pU die prognostizierte Inzidenz für das aktuelle Jahr an und als Obergrenze die Summe aus der prognostizierten 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahres und der prognostizierten Inzidenz des aktuellen Jahres. Der Anteil der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patienten mit einem Nierenkarzinom wird vom pU mit 90 % angenommen [6].

Auf Basis der Angaben des ZfKD und des GEKID zur Anzahl der Neuerkrankungen in den Jahren 2008 bis 2012 prognostiziert der pU mittels einer linearen Regression eine Inzidenz des Nierenzellkarzinoms für das Jahr 2016 von 13 371 Personen [21]. Die Prognose der 1-Jahres-Prävalenz für 2015 (12 523 Personen) beruht ebenfalls auf einer linearen Regression der Daten des ZfKD aus den Jahren 2007 bis 2011 [21].

Die Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom pro Jahr liegt demnach zwischen 13 371 und 25 894 Personen

## 2) Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom weitestgehend dem Stadium IV nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) entspricht, welches im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen umfasst [22].

Der pU berücksichtigt zum einen Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dem Stadium IV zugeordnet wurden. Auf Basis einer deutschlandweiten Auswertung von Daten klinischer Krebsregister auf Initiative der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister ermittelt der pU einen hierfür Anteil von 13,5 % [23].

Zum anderen werden von den 82,5 % der Patienten in den Stadien I bis III diejenigen berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf in Stadium IV progredieren. Grundlage sind u. a. die Ergebnisse zweier Studien, in denen Patienten nach einer operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms bis zum Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung nachbeobachtet wurden (im Median 32 bzw. 53 Monate) [24,25]. Ein Rezidiv wurde bei Sorbellini et al. definiert als neuauftretener Tumor nach einer Nephrektomie, wobei die Art des Rezidivs ignoriert wurde [24]. Bei Wolff et al. wurde ein Rezidiv definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht-regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilateral adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen) [25]. Der pU ermittelt Anteile von 10 % und 15,2 %, die er für die Berechnung einer Untergrenze und eines Basiswertes ansetzt. Zudem nimmt der pU einen Anteil von 20 % als Obergrenze an, ohne eine entsprechende Quelle anzugeben.

Für die Abschätzung der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom addiert der pU den Anteil der Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV (13,5 %) und den Anteil der Patienten, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren (zwischen  $82,5 \% * 10,0 \%$  und  $82,5 \% * 20,0 \%$ ). Er wendet die so berechnete Untergrenze von 21,8 %

auf die Inzidenz sowie die so berechnete Obergrenze von 30,0 % auf die Summe aus Inzidenz und Prävalenz an und berechnet so eine Spanne von 2915 bis 7768 Patienten.

### 3) Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie

Der pU definiert Vortherapie als vorausgegangene systemische Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung und bestimmt den Anteil der Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten. Auf Basis eines unsystematischen Reviews zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms und der Daten eines von verschiedenen pUs finanzierten Nierenzellkarzinom-Registers eines Auftragsforschungsinstituts (iOMEDICO) legt der pU eine Spanne von 52 % [26] bis 55 % fest [27]. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 1516 bis 4273 Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten.

### 4) Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,6 % [28] ermittelt der pU eine Anzahl von 1313 bis 3700 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

### 5) Anzahl der GKV-Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Art der Vortherapie

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA differenziert der pU die Zielpopulation weiter in Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus und Patienten nach einer anderen Vortherapie. Unter Zugrundelegung der Ergebnisse einer Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie e. V. unter den behandelnden Ärztegruppen berechnet der pU einen Anteil von 8,3 % der Patienten mit Temezirolimus in der Erstlinientherapie [29]. Diesen setzt er als Untergrenze an. Als Obergrenze legt der pU auf Basis des bereits genannten Registers von iOMEDICO einen Anteil von 10 % fest [27].

Daraus ergeben sich dann entsprechend Anteile von 90 % bis 91,7 % der Patienten mit einer anderen Vortherapie in der Erstlinienbehandlung.

Der pU berechnet 109 bis 370 GKV-Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus und 1204 bis 3330 GKV-Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer anderen Vortherapie in der Erstlinienbehandlung.

## **Bewertung des Vorgehens des pU**

Für die Behandlung mit Nivolumab kommen grundsätzlich alle Patienten im betrachteten Jahr (z. B. 2016) mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (z. B. die sich im Stadium IV befinden, inoperabel sind und für eine systemische Therapie infrage kommen), die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.

Als Annäherung berechnet der pU für eine Untergrenze die Anzahl der Patienten, die sich im Jahr 2016 „neu“ im Stadium IV befinden (d. h. neuerkrankte Patienten im Stadium IV bei

Erstdiagnose plus Patienten, die im aktuellen Jahr in Stadium IV progredieren, aber bereits in den Vorjahren erkrankt sind) und mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten.

Unter der Annahme einer stabilen Inzidenz ist das methodische Vorgehen des pU zur Bestimmung der Untergrenze der GKV-Zielpopulation weitestgehend nachvollziehbar. Jedoch ergeben sich Unklarheiten bei folgenden Punkten:

- Der pU geht davon aus, dass Stadium IV im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen umfasst und diese Patienten nicht für eine Operation sondern ausschließlich für eine systemische Therapie infrage kommen. Das Stadium IV umfasst gemäß der UICC-Klassifikation jedoch auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen [22], bei denen unklar ist, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Daher ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen.
- Der pU macht ausschließlich Angaben zu Patienten, die sich 2016 neu im Stadium IV befinden (bei Erstdiagnose oder Progression in Stadium IV). Es fehlen Patienten, die in den Vorjahren bei Erstdiagnose in Stadium IV waren oder in den Vorjahren in Stadium IV progrediert sind und für eine systemische Therapie infrage kommen. Daher ist eine tendenziell eine Unterschätzung der Zielpopulation möglich.

Um die in den Vorjahren erkrankten Patienten zu berücksichtigen, zieht der pU zur Bestimmung der Obergrenze die Inzidenz sowie die 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahres heran. Die methodische Vorgehensweise des pU ist allerdings aus folgenden Gründen nicht nachvollziehbar:

- Grundsätzlich kommen alle Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie unabhängig von Länge der Erkrankung infrage, dies wurde bei Übertragung des Anteils aus einer Zeitraumbetrachtung auf die Inzidenz zum Teil berücksichtigt. Die Berücksichtigung der 1-Jahres-Prävalenz führt tendenziell zu einer Unterschätzung. Es werden dabei nicht die Patienten berücksichtigt, die bereits vor mehr als einem Jahr erkrankt sind. Dies betrifft jedoch vermutlich nur sehr wenige Patienten. Zudem setzt der pU sowohl für die Inzidenz als auch für die Prävalenz die gleichen Anteile der Patienten im fortgeschrittenen Stadium an. Dies ist nicht plausibel, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigeren Prognose verbunden ist und daher für die Inzidenz ein höherer Anteil anzunehmen ist als für die Prävalenz. Dieses Vorgehen führt somit tendenziell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.
- 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.

Eine konkrete Neuberechnung der Obergrenze ist nicht möglich, u. a. da im Dossier keine Angaben zur UICC-Stadienverteilung bei der Prävalenz gemacht werden.

Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund der genannten Unklarheiten mit Unsicherheit versehen. Die vom pU angegebene Obergrenze der GKV-Patienten ist aufgrund der genannten Kritikpunkte nicht nachvollziehbar und stellt tendenziell eine Überschätzung dar.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Anhand des Verlaufs der jeweiligen Fallzahlen über einen Zeitraum von 5 Jahren prognostiziert der pU mittels einer linearen Regression die Prävalenz und Inzidenz des Nierenzellkarzinoms für die Jahre 2015 bis 2021.

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung, der Risikofaktoren und einer früheren Diagnose erwartet der pU einen leichten Anstieg der Inzidenz. Weiterhin geht der pU von einem leichten Anstieg der Prävalenz aus. Dies begründet er u. a. mit den Erfolgen der zielgerichteten und immunonkologischen Therapieoptionen.

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen Zusatznutzen für die gesamte Population der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie. In der Nutzenbewertung ließen sich jedoch Subgruppen in dieser Population mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens identifizieren. Dadurch werden in der Nutzenbewertung erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie nach ihrem MSKCC-Score unterteilt. Eine Unterteilung der Patienten nach MSKCC-Score kann anhand der Angaben in Modul 3 des Dossiers nicht vorgenommen werden, da Angaben zur Verteilung dieser Patienten in der Versorgungsrealität fehlen. Daher ist die Größe der Subgruppen auf Basis der Angaben im Dossier nicht quantifizierbar.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten nach Vortherapie (andere als Temsirolimus) Everolimus und für Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus Sunitinib festgelegt.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4,30]. Für Nivolumab geht der pU von einer zyklischen Therapie alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten aus.

### **3.2.2 Verbrauch**

Der Verbrauch von Nivolumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ [31] gibt der pU den Verbrauch unter Berücksichtigung des Verwurfs korrekt mit 240 mg pro Behandlungstag an [3].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Everolimus entsprechen der Fachinformation [4].

Für Sunitinib berechnet der pU die Kosten auf Basis der in der Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von 50 mg. Laut Fachinformation ist jedoch abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Tagesdosis von 25 mg bis 75 mg möglich [30].

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.03.2016 wieder.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für Nivolumab Kosten in Höhe von 689,98 € (für eine 40 mg Durchstechflasche) bzw. 1702,42 € (für eine 100 mg Durchstechflasche).

Für Sunitinib gibt der pU die Kosten für eine Packung mit der Wirkstärke 50 mg an (6645,36 €). Unter Berücksichtigung einer Tagesdosis von 25 mg bis 75 mg für Sunitinib sind zusätzlich die Kosten für eine Packung mit einer Wirkstärke von 25 mg anzugeben. Diese betragen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 3392,30 €

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt bei Nivolumab korrekt die Pauschalen der Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das betrifft insbesondere bei Nivolumab die Kosten für die Infusionstherapie gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) [3].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 108 311,32 € für Nivolumab. Davon fallen 106 465,32 € für die Arzneimittelkosten und 1846,00 € für die Herstellung parenteraler

Lösungen gemäß Hilfstaxe an. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Everolimus und Sunitinib gibt der pU mit 53 738,75 € bzw. 55 821,02 € an. Die angegebenen Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten dar, da der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für Everolimus sind plausibel. Für Sunitinib ergeben sich unter Berücksichtigung einer Tagesdosis von 25 mg bis 75 mg Arzneimittelkosten in Höhe von 28 495,32 € bis 84 316,34 €. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten liegen innerhalb dieser Spanne.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab derzeit nicht möglich ist. Vor dem Hintergrund der klinischen Daten von Nivolumab geht der pU jedoch davon aus, dass ein Großteil der durch die Zulassung umfassten Patienten Nivolumab erhalten wird.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund einiger Unklarheiten insbesondere bei der Bestimmung der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Unsicherheit versehen. Sowohl der methodische Ansatz als auch die Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Obergrenze der GKV-Patienten sind nicht nachvollziehbar und führen tendenziell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Nivolumab und Everolimus sind plausibel. Unter Berücksichtigung einer Tagesdosis von 25 mg bis 75 mg ergibt sich für Sunitinib eine breitere Spanne für die Arzneimittelkosten. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Insbesondere die Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM bei Nivolumab werden vom pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

#### 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

##### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

##### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab sind je nach Teilpopulation unterschiedlich.

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus	günstiger / intermediärer MSKCC-Score ungünstiger MSKCC-Score	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie <sup>b</sup> , davon	1204–3330	Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund einiger Unklarheiten insbesondere bei der Bestimmung der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Unsicherheit versehen. Sowohl der methodische Ansatz als auch die Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Obergrenze der GKV-Patienten sind nicht nachvollziehbar und führen tendenziell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.
	Patienten mit einem günstigen / intermediären MSKCC-Score	nicht quantifizierbar auf Basis der Angaben in Modul 3 im Dossier	
	Patienten mit einem mit einem ungünstigen MSKCC-Score		
	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus	109–370	
<p>a: Angaben des pU          b: außer Temezirolimus          GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSKCC-Score: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			



#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	108 311,32 <sup>b</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.  Für Sunitinib ergeben sich unter Berücksichtigung einer Tagesdosis von 25 mg bis 75 mg Arzneimittelkosten in Höhe von 28 495,32 € bis 84 316,34 €
	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus		
Everolimus	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	53 738,75 <sup>c</sup>	Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Insbesondere Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM bei Nivolumab werden vom pU nicht berücksichtigt.
Sunitinib	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	55 821,02 <sup>c</sup>	Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

a: Angaben des pU  
b: Jahrestherapiekosten entsprechen den AM-Kosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.  
c: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten dar, da der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.  
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

*„Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.“*

*Die Behandlung mit Nivolumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte*

*durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.*

*Nivolumab ist im Kühlschrank (2° C bis 8° C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden, eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 2° C bis 8° C nachgewiesen.*

*Nivolumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.*

*Patienten müssen während der Behandlung mit Nivolumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben.*

*Für Kinder- und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit vorhandenen Hirnmetastasen oder Gehirnmetastasen in der Vorgeschichte, Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.*

*Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) hinterlegt.*

*B-MS setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend der Anforderungen der Zulassungsbehörde ein.*

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.*

- Die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“*

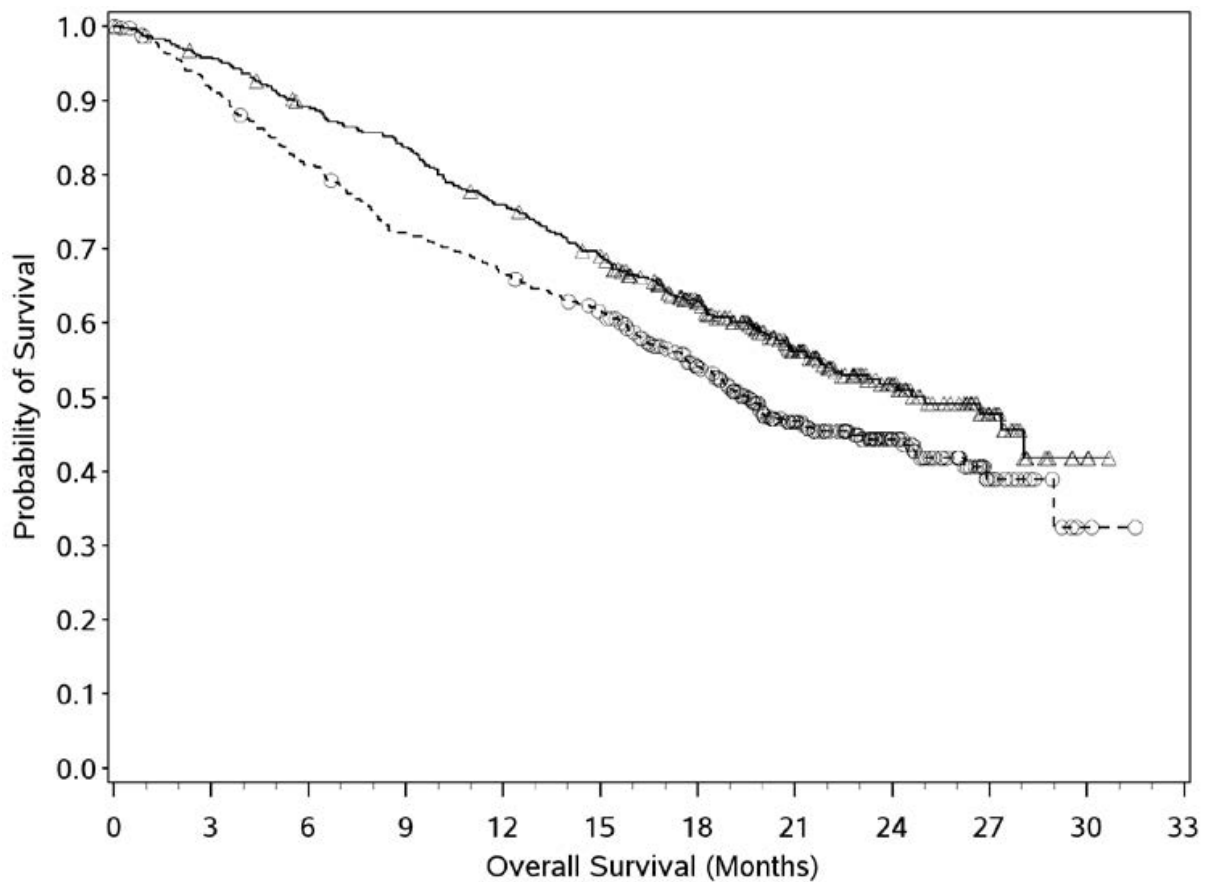
## 5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2016 [Zugriff: 04.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Novartis Pharma. Afinitor: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 04.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
6. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion [online]. 09.2015. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.0.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf).
7. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(13): 1430-1437.
8. Choueiri TK, Fishman MN, Escudier B, Stadler WM, Chasalow S, Ross-Macdonald P et al. Abstract 1306: biomarker results from a clinical trial of nivolumab in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (CA209-009); gene expression, serum profiling for immune markers, and multiplex tissue immunohistochemistry (IHC). *Cancer Res* 2015; 75(15 Suppl): 1306.
9. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2443-2454.
10. European Association of Urology. Guidelines: 2016 edition [online]. 03.2016. URL: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>.
11. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health* 2007; 10(4): 285-293.

12. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information in how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 27.06.2016]. URL: [http://www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/Folders\\_Flyers/EQ-5D-3L\\_UserGuide\\_2015.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf).
13. Pickard SA, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
14. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018-2028.
15. Iacovelli R, Nolè F, Verri E, Renne G, Paglino C, Santoni M et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2016; 11(2): 143-148.
16. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität: der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; "Der GEKID Atlas"; Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland; (Datenlieferung Dezember 2014) [online]. 12.2014. URL: [http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland\\_2015.pdf](http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2015.pdf).
17. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland [online]. 12.2014. URL: [http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Altersspezifische%20Angaben\\_2015.xlsx](http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Altersspezifische%20Angaben_2015.xlsx).
18. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin: RKI; 2015. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile).
19. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Niere (C64); Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland 2004-2011 [online]. 17.12.2015. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
20. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Niere (C64); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 2004-2012 [online]. 17.12.2015. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
21. Bristol-Myers Squibb. Prognose der Prävalenz und Inzidenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2015-2021 [unveröffentlicht]. 2016.
22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed). *TNM classification of malignant tumors*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.

23. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. In: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz; 21.02.2014; Berlin, Deutschland. 02.2014. URL: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf).
24. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer RJ, Goetzl M et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2005; 173(1): 48-51.
25. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. Eur J Surg Oncol 2016; 42(5): 744-750.
26. Escudier B, Szczylik C, Porta C, Gore M. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus. Nat Rev Clin Oncol 2012; 9(6): 327-337.
27. Goebell PJ, Müller L, Hübner A, Lück A, Koska M, Marschner N. Behandlungsrealität von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in Deutschland: Daten aus dem RCC-Register [unveröffentlicht].
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 03.2016. URL: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Maerz\\_2016.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2016.pdf).
29. Siebels M, Hegele A, Varga Z, Oberneder R, Doehn C, Heinzer H. Sequenztherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom in Deutschland 2010: Bedeutung der verschiedenen Target-Substanzen. Urologe A 2011; 50(9): 1110-1117.
30. Pfizer. Sutent 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. 11.01.2016. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

**Anhang A – Abbildung der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CA209-025**



**Number of Subjects at Risk**

**Nivolumab**

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

**Everolimus (025)**

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

—△— Nivolumab (events : 183/410), median and 95% CI : 25.00 (21.75, N.A.)

--○-- Everolimus (025) (events : 215/411), median and 95% CI : 19.55 (17.64, 23.06)

Hazard Ratio (Nivolumab over Everolimus (025)) and 95% CI: 0.73 (0.60, 0.89)

Hazard Ratio (Nivolumab over Everolimus (025)) and 98.52% CI: 0.73 (0.57, 0.93)

Stratified log-rank p-value: 0.0018

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CA209-025

**Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
<b>CA209-025</b>		
<b>Gesamtrate UE</b>	402 (99,0)	387 (97,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	302 (74,4)	303 (76,3)
Ermuedung	203 (50,0)	182 (45,8)
Fieber	79 (19,5)	83 (20,9)
Oedem peripher	65 (16,0)	103 (25,9)
Asthenie	42 (10,3)	67 (16,9)
Schuettelfrost	31 (7,6)	26 (6,5)
Schmerz	26 (6,4)	23 (5,8)
Unwohlsein	21 (5,2)	11 (2,8)
Schleimhautentzuendung	19 (4,7)	87 (21,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	282 (69,5)	300 (75,6)
Uebelkeit	125 (30,8)	126 (31,7)
Diarrhoe	112 (27,6)	134 (33,8)
Obstipation	99 (24,4)	78 (19,6)
Erbrechen	73 (18,0)	70 (17,6)
Abdominalschmerz	41 (10,1)	40 (10,1)
Mundtrockenheit	28 (6,9)	19 (4,8)
Schmerzen Oberbauch	25 (6,2)	20 (5,0)
Stomatitis	25 (6,2)	126 (31,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	250 (61,6)	266 (67,0)
Husten	135 (33,3)	143 (36,0)
Dyspnoe	100 (24,6)	111 (28,0)
Dysphonie	35 (8,6)	26 (6,5)
Nasenverstopfung	24 (5,9)	13 (3,3)
Pleuraerguss	24 (5,9)	30 (7,6)
Pneumonitis	24 (5,9)	61 (15,4)
Haemoptoe	23 (5,7)	13 (3,3)
Belastungsdyspnoe	21 (5,2)	23 (5,8)
Epistaxis	16 (3,9)	57 (14,4)
Schmerzen im Oropharynx	14 (3,4)	24 (6,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
<b>CA209-025</b>		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	249 (61,3)	193 (48,6)
Rueckenschmerzen	90 (22,2)	67 (16,9)
Arthralgie	85 (20,9)	59 (14,9)
Schmerz in einer Extremitaet	54 (13,3)	38 (9,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	42 (10,3)	23 (5,8)
Myalgie	39 (9,6)	16 (4,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	26 (6,4)	20 (5,0)
Knochenschmerzen	21 (5,2)	19 (4,8)
Flankenschmerz	21 (5,2)	16 (4,0)
Muskelspasmen	21 (5,2)	13 (3,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	213 (52,5)	224 (56,4)
Pruritus	80 (19,7)	51 (12,8)
Ausschlag	77 (19,0)	94 (23,7)
trockene Haut	46 (11,3)	47 (11,8)
Ausschlag makulo-papuloes	22 (5,4)	21 (5,3)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	17 (4,2)	33 (8,3)
Dermatitis akneiform	13 (3,2)	21 (5,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	192 (47,3)	252 (63,5)
Appetit vermindert	106 (26,1)	131 (33,0)
Hyperglykaemie	37 (9,1)	62 (15,6)
Hyperkalziaemie	33 (8,1)	16 (4,0)
Hyperkaliaemie	26 (6,4)	19 (4,8)
Hyponatriaemie	24 (5,9)	21 (5,3)
Hypertriglyzeridaemie	21 (5,2)	75 (18,9)
Hypercholesterinaemie	2 (0,5)	38 (9,6)
Untersuchungen	187 (46,1)	180 (45,3)
Kreatin im Blut erhoeht	60 (14,8)	56 (14,1)
Gewicht erniedrigt	51 (12,6)	61 (15,4)
Aspartataminotransferase erhoeht	32 (7,9)	27 (6,8)
Alaninaminotransferase erhoeht	28 (6,9)	25 (6,3)
alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	28 (6,9)	14 (3,5)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (2,5)	20 (5,0)
Cholesterin im Blut erhoeht	8 (2,0)	32 (8,1)

(Fortsetzung)



Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 5$  % in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>CA209-025</b>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	183 (45,1)	198 (49,9)
Nasopharyngitis	37 (9,1)	18 (4,5)
Infektion der oberen Atemwege	31 (7,6)	22 (5,5)
Harnwegsinfektion	23 (5,7)	25 (6,3)
Pneumonie	19 (4,7)	31 (7,8)
Erkrankungen des Nervensystems	155 (38,2)	150 (37,8)
Kopfschmerz	58 (14,3)	56 (14,1)
Schwindelgefühl	36 (8,9)	31 (7,8)
Geschmacksstörung	16 (3,9)	58 (14,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	103 (25,4)	158 (39,8)
Anaemie	90 (22,2)	141 (35,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	96 (23,6)	90 (22,7)
Progression eines malignen Neoplasmas	54 (13,3)	66 (16,6)
Gefäßerkrankungen	93 (22,9)	73 (18,4)
Hypertonie	45 (11,1)	38 (9,6)
Hypotonie	26 (6,4)	11 (2,8)
Psychiatrische Erkrankungen	86 (21,2)	76 (19,1)
Schlaflosigkeit	32 (7,9)	29 (7,3)
Angst	31 (7,6)	24 (6,0)
Depression	22 (5,4)	12 (3,0)
Endokrine Erkrankungen	47 (11,6)	12 (3,0)
Hypothyreose	32 (7,9)	9 (2,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	87 (21,4)	80 (20,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	70 (17,2)	48 (12,1)
Augenerkrankungen	59 (14,5)	41 (10,3)
Herzkrankungen	45 (11,1)	39 (9,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	25 (6,2)	15 (3,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (5,2)	17 (4,3)
a: MedDRA Version 18.0		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige SUE (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
<b>CA209-025</b>		
<b>Gesamtrate SUE</b>	226 (55,7)	218 (54,9)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	85 (20,9)	83 (20,9)
Progression eines malignen Neoplasmas	54 (13,3)	66 (16,6)
Metastasen im Zentralnervensystem	8 (2,0)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	49 (12,1)	44 (11,1)
Pneumonie	15 (3,7)	18 (4,5)
Sepsis	6 (1,5)	3 (0,8)
Harnwegsinfektion	3 (0,7)	5 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (11,3)	51 (12,8)
Pleuraerguss	16 (3,9)	16 (4,0)
Pneumonitis	10 (2,5)	12 (3,0)
Dyspnoe	8 (2,0)	6 (1,5)
Lungenembolie	4 (1,0)	7 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (7,9)	24 (6,0)
Diarrhoe	7 (1,7)	2 (0,5)
Abdominalschmerz	5 (1,2)	4 (1,0)
Obstipation	5 (1,2)	2 (0,5)
Dünndarmobstruktion	1 (0,2)	5 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31 (7,6)	18 (4,5)
Rueckenschmerzen	9 (2,2)	6 (1,5)
pathologische Fraktur	5 (1,2)	4 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (6,7)	24 (6,0)
Schmerz	6 (1,5)	3 (0,8)
Fieber	6 (1,5)	5 (1,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	4 (1,0)	6 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (5,9)	11 (2,8)
Rueckenmarkskompression	9 (2,2)	2 (0,5)
apoplektischer Insult	1 (0,2)	4 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (5,7)	16 (4,0)
akute Nierenschädigung	11 (2,7)	6 (1,5)
Nierenversagen	7 (1,7)	3 (0,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige SUE (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>CA209-025</b>		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (5,2)	20 (5,0)
Hyperkalzäemie	10 (2,5)	5 (1,3)
Hyperglykämie	4 (1,0)	5 (1,3)
Dehydratation	0 (0)	5 (1,3)
Herzerkrankungen	17 (4,2)	16 (4,0)
Myokardinfarkt	6 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (2,0)	14 (3,5)
Anaemie	7 (1,7)	14 (3,5)
a: MedDRA Version 18.0 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige schwere UE, CTCAE Grad 3–4 (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
<b>CA209-025</b>		
<b>Gesamtrate schwere UE CTCAE Grade 3–4<sup>b</sup></b>	222 (54,7)	213 (53,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	45 (11,1)	62 (15,6)
Ermuedung	21 (5,2)	23 (5,8)
Oedem peripher	2 (0,5)	4 (1,0)
Asthenie	8 (2,0)	13 (3,3)
Schmerz	9 (2,2)	3 (0,8)
Schleimhautentzuendung	0 (0)	14 (3,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	6 (1,5) <sup>c</sup>	7 (1,8) <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (8,4)	50 (12,6)
Uebelkeit	3 (0,7)	5 (1,3)
Diarrhoe	6 (1,5)	7 (1,8)
Abdominalschmerz	7 (1,7)	3 (0,8)
Stomatitis	0 (0)	18 (4,5)
Duenndarmobstruktion	1 (0,2) <sup>c</sup>	5 (1,3) <sup>c</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	44 (10,8)	55 (13,9)
Dyspnoe	15 (3,7)	10 (2,5)
Pleuraerguss	12 (3,0)	15 (3,8)
Pneumonitis	6 (1,5)	12 (3,0)
Lungenembolie	6 (1,5) <sup>c</sup>	7 (1,8) <sup>c</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	45 (11,1)	25 (6,3)
Rueckenschmerzen	17 (4,2)	13 (3,3)
Arthralgie	5 (1,2)	2 (0,5)
Schmerz in einer Extremitaet	7 (1,7)	1 (0,3)
Muskelschwaechen	7 (1,7) <sup>c</sup>	2 (0,5) <sup>c</sup>
pathologische Fraktur	4 (1,0) <sup>c</sup>	4 (1,0) <sup>c</sup>
Knochenschmerzen	3 (0,7)	4 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (2,7)	8 (2,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	57 (14,0)	82 (20,7)
Appetit vermindert	6 (1,5)	8 (2,0)
Hyperglykaemie	15 (3,7)	25 (6,3)
Hyperkalziaemie	14 (3,4)	5 (1,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Häufige schwere UE, CTCAE Grad 3–4 (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
<b>CA209-025</b>		
Hyperkaliaemie	5 (1,2)	5 (1,3)
Hyponatriaemie	12 (3,0)	13 (3,3)
Hypertriglyzeridaemie	3 (0,7)	24 (6,0)
Dehydratation	5 (1,2) <sup>c</sup>	6 (1,5) <sup>c</sup>
Untersuchungen	53 (13,1)	21 (5,3)
Aspartataminotransferase erhoecht	11 (2,7)	3 (0,8)
Alaninaminotransferase erhoecht	12 (3,0)	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	5 (1,2) <sup>c</sup>	3 (0,8) <sup>c</sup>
Triglyzeride im Blut erhoecht	0 (0) <sup>c</sup>	5 (1,3) <sup>c</sup>
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	46 (11,3)	50 (12,6)
Harnwegsinfektion	4 (1,0)	6 (1,5)
Pneumonie	12 (3,0)	18 (4,5)
Lungeninfektion	5 (1,2) <sup>c</sup>	4 (1,0) <sup>c</sup>
Sepsis	6 (1,5) <sup>c</sup>	4 (1,0) <sup>c</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	25 (6,2)	9 (2,3)
Rueckenmarkskompression	10 (2,5) <sup>c</sup>	2 (0,5) <sup>c</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (6,4)	61 (15,4)
Anaemie	25 (6,2)	55 (13,9)
Thrombozytopenie	0 (0) <sup>c</sup>	4 (1,0) <sup>c</sup>
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	42 (10,3)	19 (4,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	15 (3,7)	7 (1,8)
Metastasen im Zentralnervensystem	7 (1,7) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>
Gefaeßerkrankungen	19 (4,7)	19 (4,8)
Hypertonie	12 (3,0)	16 (4,0)
Endokrine Erkrankungen	6 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (5,4) <sup>c</sup>	19 (4,8) <sup>c</sup>
akute Nierenschaedigung	9 (2,2) <sup>c</sup>	5 (1,3) <sup>c</sup>
Nierenversagen	5 (1,2) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>
Proteinurie	2 (0,5) <sup>c</sup>	4 (1,0) <sup>c</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (3,2) <sup>c</sup>	8 (2,0) <sup>c</sup>
Endokrine Erkrankungen	6 (1,5) <sup>c</sup>	1 (0,3) <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Häufige schwere UE, CTCAE Grad 3–4 (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm, 100-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>CA209-025</b>		
Herzerkrankungen	15 (3,7) <sup>c</sup>	20 (5,0) <sup>c</sup>
Myokardinfarkt	5 (1,2) <sup>c</sup>	1 (0,3) <sup>c</sup>
Vorhofflimmern	2 (0,5) <sup>c</sup>	6 (1,5) <sup>c</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (1,7) <sup>c</sup>	6 (1,5) <sup>c</sup>
a: MedDRA Version 18.0 b: CTCAE Version 4.0 c: eigene Berechnung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm, 30-Tage Nachbeobachtung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
<b>CA209-025</b>		
<b>Abbrüche wegen UE</b>	72 (17,7)	82 (20,7)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (4,9)	7 (1,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	16 (3,9)	4 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (3,2)	24 (6,0)
Pneumonitis	6 (1,5)	13 (3,3)
Husten	0 (0)	4 (1,0)
Untersuchungen	7 (1,7)	3 (0,8)
Alaninaminotransferase erhoeht	5 (1,2)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (0,5)	10 (2,5)
Pneumonie	1 (0,2)	5 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	9 (2,3)
Ermuedung	0 (0)	5 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (2,2)	7 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1,5)	11 (2,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,0)	4 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	0 (0)	5 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (1,0)	4 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (0,7)	4 (1,0)
a: MedDRA Version 18.0 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

## **Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

### **Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.



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

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

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

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

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

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?