

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1 E

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.02.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-214.....	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions</i>
EWB	<i>Emotional Well-Being</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FKSI	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index</i>
FKSI-DRS	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms</i>
FWB	<i>Functional Well-Being</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IMDC	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkungen
KI	Konfidenzintervall
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
N.A.	Nicht anwendbar
NW	Nebenwirkung
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-1	<i>Programmed Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PDGF	<i>Platelet-derived Growth Factor</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PWB	<i>Physical Well-Being</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	<i>Social Well-Being</i>
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstraße 29 D – 80636 München
Telefon:	+49 89 12142 – 186
Fax:	+49 89 12142 – 262
E-Mail:	Dierk.Neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Uxbridge Business Park Sanderson Road GB – Uxbridge UB8 1DH

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ipilimumab
Handelsname:	YERVOY®
ATC-Code:	L01XC11

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Das Immunsystem kann von Tumorzellen gebildete Antigene als körperfremd erkennen und die Tumorzellen angreifen. Entgehen Tumorzellen diesem Verteidigungssystem, kann Krebs entstehen.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen sich immunonkologische Wirkstoffe wie Nivolumab und Ipilimumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Nivolumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als Inhibitor des PD-1-Rezeptors die Aktivierung der T-Zellen erhält und die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärkt.

Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als CTLA-4-Inhibitor die spezifische, zelluläre Immunabwehr des Körpers und damit den physiologischen Eliminierungsprozess von Krebszellen verstärkt.

Bei Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab ist von einem synergistischen Effekt auf die Immunantwort und die körpereigene Krebsabwehr auszugehen, da die CTLA-4- und PD-1-Signalweg-Blockaden in verschiedenen Phasen der zellulären Immunantwort an unterschiedlichen Stellen im Körper ablaufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms eingesetzten Proteinkinase-Inhibitoren Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Cabozantinib und Tivozanib hemmen Rezeptor-Tyrosin-Kinasen wie die Rezeptoren für die Wachstumsfaktoren VEGF und PDGF. Der Proteinkinase-Inhibitor Temsirolimus hemmt die Serin/Threonin-Kinase mTOR. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF bindet. Die Zytokine Interleukin-2 und Interferon alfa-2a haben eine unspezifische immunstimulierende Wirkung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	11. Januar 2019	E
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut des Abschnitts 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu YERVOY® zu entnehmen.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.	13. Juli 2011
YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. ^a	31. Oktober 2013
YERVOY ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren indiziert. ^b	18. Januar 2018
YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). ^c	31. Mai 2018
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für die Erstlinientherapie bei Melanomen wurde der Satzteil „die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ aus dem ursprünglichen Indikationstext gestrichen.</p> <p>b: Der Text zur Indikationserweiterung bei Melanomen für Jugendliche ab 12 Jahren und älter wurde in den ursprünglichen Abschnitt zur Behandlung von Erwachsenen mit Melanomen eingefügt.</p> <p>c: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu YERVOY[®] zu entnehmen.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	<u>Gesamtes Anwendungsgebiet:</u> Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib <i>oder</i> • Pazopanib (für Patienten mit intermediärem Risikoprofil) <i>oder</i> • Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a (für Patienten mit intermediärem Risikoprofil) <i>oder</i> • Temsirolimus (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
	<u>Teilanwendungsgebiet a:</u> ^b Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a <i>oder</i> Monotherapie mit Pazopanib <i>oder</i> Monotherapie mit Sunitinib
	<u>Teilanwendungsgebiet b:</u> ^b Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Temsirolimus <i>oder</i> Sunitinib
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Aufteilung des Anwendungsgebietes und zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Nivolumab+Ipilimumab fand am 21.02.2018 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2017-B-294). Die im Rahmen dieser Beratung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde mit Beschlussfassung vom 06.12.2018 zum Nutzenbewertungsverfahren für Cabozantinib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Vorgangsnummer 2018-06-015-D-367) angepasst. Die in Tabelle 1-7 aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie für die beiden Teilanwendungsgebiete nach Risikoprofil entspricht der Festlegung des G-BA im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren für Cabozantinib.

BMS folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Abweichend von der Auffassung des G-BA plädiert BMS jedoch für eine gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil und begründet dies folgend.

Zunächst ist die Kombination von Nivolumab+Ipilimumab in der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie CA209-214 gegen eine Vergleichstherapie geprüft worden, die für beide Teilindikationen zugelassen und gleichermaßen zweckmäßig ist.

Zwar weisen die Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschiedliche Prognosen im Hinblick auf das Gesamtüberleben auf. Hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab treten aber in den beiden Risikogruppen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf. Weiter wurde in den Subgruppenanalysen die Risikogruppe gemäß IMDC-Score nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert. Unterschiedliche Prognosen zwischen Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil sind daher nicht als hinreichender Grund für eine getrennte Betrachtung der Risikogruppen anzusehen.

Die aktuelle Leitlinie der EAU fasst mittlerweile die Empfehlungen für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil zusammen. Dabei stellt die Studie CA209-214 einen wesentlichen Grund für diese neue Einteilung dar. Dies ist in naher Zukunft auch bei weiteren Leitlinien zu erwarten. Ein Verweis auf die Leitlinien und deren nach Risikogruppen getrennten Therapieempfehlungen ist daher nicht mehr zutreffend und bietet ebenfalls keinen Grund für eine nach Risikogruppen getrennte Darstellung.

Für die Fragestellung eines Zusatznutzens gegenüber Sunitinib bietet die getrennte Darstellung nach Risikogruppen keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. Zusammenfassend erachtet BMS die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als sachgerecht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im vorliegenden Dossier wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab+Ipilimumab bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil dargestellt. Für diese Fragestellung wird die Studie CA209-214 herangezogen, in welcher Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib untersucht wurde. Bei der Studie CA209-214 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie.

Gemäß G-BA ergeben sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung zwei Teilanwendungsgebiete. Abweichend von der Festlegung des G-BA erachtet BMS jedoch die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als sachgerecht (siehe Abschnitt 1.4). BMS leitet daher den Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation der Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib ab.

Zusätzlich sind im Dossier alle Auswertungen für die Teilpopulation a (Patienten mit intermediärem Risikoprofil) und die Teilpopulation b (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) separat dargestellt.

Die folgende Tabelle 1-8 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene sowie die jeweils zugrunde liegenden Ergebnisse der Studie CA209-214 für die Gesamtpopulation sowie die beiden Teilpopulationen zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-214

Endpunkt RCT	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<p>Gesamtpopulation: HR = 0,660 [0,542; 0,804] p < 0,0001 mediane Überlebenszeit (Monate): N.A. vs. 26,64 30-Monats-Überlebensrate: 59,7 [54,8; 64,2] vs. 47,4 [42,5; 52,2]</p> <p>Teilpopulation a: HR = 0,697 [0,551; 0,882] p = 0,0025 mediane Überlebenszeit (Monate): N.A. vs. 34,83 30-Monats-Überlebensrate: 65,7 [60,2; 70,6] vs. 54,2 [48,6; 59,6]</p> <p>Teilpopulation b: HR = 0,582 [0,407; 0,833] p = 0,0028 mediane Überlebenszeit (Monate): 21,45 vs. 9,72 30-Monats-Überlebensrate: 37,6 [27,6; 47,6] vs. 21,9 [13,8; 31,2]</p>	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbidität		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS		
FKSI-DRS	<p>Gesamtpopulation: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation a: Mittlere Differenz = 1,03 [0,58; 1,47] p < 0,001 Hedges' g = 0,363 [0,203; 0,522] Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 2: HR = 0,73 [0,587; 0,920] p = 0,008 MID 3: HR = 0,77 [0,595; 1,006] p = 0,055</p> <p>Teilpopulation b: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p>	Zusatznutzen: nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>		
EQ-5D-VAS	<p>Gesamtpopulation: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation a: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation b: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p>	Zusatznutzen: nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G</i>		
FACT-G- Gesamtscore	<p>Gesamtpopulation: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation a: Mittlere Differenz = 3,64 [2,05; 5,24] $p < 0,001$ Hedges' g = 0,361 [0,201; 0,521] Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 5: HR = 0,87 [0,652; 1,103] $p = 0,244$ MID 8: HR = 0,85 [0,650; 1,110] $p = 0,232$</p> <p>Teilpopulation b: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p>	Zusatznutzen: nicht belegt
FACT-PWB	<p>Gesamtpopulation: Mittlere Differenz = 2,07 [1,59; 2,54] $p < 0,001$ Hedges' g = 0,613 [0,469; 0,757] Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 2: HR = 0,67 [0,547; 0,818] $p < 0,001$ MID 3: HR = 0,62 [0,496; 0,772] $p < 0,001$</p> <p>Teilpopulation a: Mittlere Differenz = 2,03 [1,53; 2,54] $p < 0,001$ Hedges' g = 0,632 [0,471; 0,794] Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 2: HR = 0,73 [0,581; 0,909] $p = 0,005$ MID 3: HR = 0,68 [0,529; 0,870] $p = 0,002$</p>	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	<p>Teilpopulation b: Mittlere Differenz = 2,24 [0,99; 3,49] $p < 0,001$ Hedges' $g = 0,558 [0,239; 0,877]$ Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 2: HR = 0,48 [0,300; 0,755] $p = 0,002$ MID 3: HR = 0,44 [0,270; 0,716] $p < 0,001$</p>	
FACT-EWB	<p>Gesamtpopulation: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation a: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation b: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p>	Zusatznutzen: nicht belegt
FACT-FWB	<p>Gesamtpopulation: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation a: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation b: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p>	Zusatznutzen: nicht belegt
FACT-SWB	<p>Gesamtpopulation: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation a: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation b: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p>	Zusatznutzen: nicht belegt
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI</i>		
FKSI-15	<p>Gesamtpopulation: Mittlere Differenz = 2,48 [1,72; 3,25] $p < 0,001$ Hedges' $g = 0,460 [0,316; 0,603]$ Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 3: HR = 0,58 [0,472; 0,724] $p < 0,001$</p>	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	<p>MID 5: HR = 0,65 [0,512; 0,831] p < 0,001</p> <p>Teilpopulation a: Mittlere Differenz = 2,60 [1,76; 3,43] p < 0,001 Hedges' g = 0,492 [0,332; 0,653] Sensitivitätsanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung): MID 3: HR = 0,66 [0,520; 0,838] p < 0,001 MID 5: HR = 0,72 [0,552; 0,951] p = 0,020</p> <p>Teilpopulation b: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p>	
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
UE Grad 3-4	<p>Gesamtpopulation: HR = 0,639 [0,546; 0,747] p < 0,0001</p> <p>Teilpopulation a: HR = 0,658 [0,551; 0,785] p < 0,0001</p> <p>Teilpopulation b: HR = 0,573 [0,407; 0,806] p = 0,0013</p>	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SUE	<p>Gesamtpopulation: HR = 1,233 [1,023; 1,486] p = 0,0273</p> <p>Teilpopulation a: HR = 1,375 [1,108; 1,707] p = 0,0038</p> <p>Teilpopulation b: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p>	geringerer Nutzen: Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbruch wegen UE	<p>Gesamtpopulation: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p> <p>Teilpopulation a: HR = 1,511 [1,094; 2,087] p = 0,0117</p> <p>Teilpopulation b: kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</p>	Zusatznutzen: nicht belegt
EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala; EWB = Emotional Well-Being; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FKSI = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; FWB = Functional Well-Being; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Nivolumab+Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<i>Important Difference</i> ; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PWB = <i>Physical Well-Being</i> ; SUE = schwerwiegende UE; SWB = <i>Social Well-Being</i> ; UE = unerwünschte Ereignisse		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (gesamtes Anwendungsgebiet)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Endpunktkategorie Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab führt in der Studie CA209-214 im Vergleich zu Sunitinib zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib (HR = 0,660 [95 %-KI: 0,542; 0,804], $p < 0,0001$). Das Sterberisiko wird durch Nivolumab+Ipilimumab um 34 % gegenüber Sunitinib gesenkt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die mediane Überlebenszeit ist in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch nicht erreicht; die untere Grenze des 95 %-KI wurde mit 35,55 Monaten bestimmt. Die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 26,64 Monate [95 %-KI: 22,08; 34,83]. Damit verlängert sich das mediane Überleben durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib um mindestens neun Monate.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich ein konsistentes Bild: sowohl bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil als auch bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Teilpopulation a: HR = 0,697 [95 %-KI: 0,551; 0,882], p = 0,0025; Teilpopulation b: HR = 0,582 [95 %-KI: 0,407; 0,833], p = 0,0028).

In Teilpopulation a ist die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit dem Datenschnitt noch nicht erreicht, die mediane Überlebenszeit in der Sunitinib-Gruppe beträgt 34,83 Monate [95 %-KI: 28,62; N.A.]. In Teilpopulation b beträgt die mediane Überlebenszeit unter Nivolumab+Ipilimumab 21,45 Monate [95 %-KI: 15,08; 27,33] gegenüber 9,72 Monaten [95 %-KI: 6,24; 14,32] unter Sunitinib; das mediane Überleben verlängert sich somit durch Nivolumab+Ipilimumab mit 11,7 Monaten um etwa ein Jahr.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer in der Größenordnung eines Jahres stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Endpunktkategorie Morbidität

Die Morbidität der Patienten in der Studie CA209-214 wurde mittels des krankheitsspezifischen Symptom-Fragebogens FKSI-DRS sowie über die VAS des generischen Fragebogens EQ-5D erhoben.

Hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS sowie der Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib. Das 95 %-Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch in beiden Fällen den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Somit liegen hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS sowie der Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS keine klinisch relevanten Ergebnisse zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Zusammenfassend ist für die Endpunkte zur Morbidität ein Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil **nicht belegt**, auch wenn die Ergebnisse statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Morbidität der Patienten zeigen.

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-214 mittels der krankheitsspezifischen Fragebögen FACT-G und FKSI-19 sowie des generischen Instruments EQ-5D untersucht.

Bei der Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der mittleren Änderung sowohl des FACT-G-Gesamtscores als auch der Subskalen zum körperlichen (PWB) und funktionalen (FWB) Wohlbefinden. Bei Betrachtung des Hedges' g kann für den PWB von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden, da das 95 %-Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 liegt (SMD = 0,613 [95 %-KI: 0,469; 0,757]). Für den Gesamtscore und den FWB kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (Gesamtscore: SMD = 0,314 [95 %-KI: 0,172; 0,457]; FWB: SMD = 0,222 [95 %-KI: 0,081; 0,363]). Für die Subskalen EWB und SWB ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau kann für die Änderung des körperlichen Wohlbefindens gemäß FACT-PWB von einem klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ausgegangen werden. Hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt (Gesamtscore FACT-G) und des funktionalen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens liegen keine klinisch relevanten Effekte zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab vor.

Die Auswertung zur Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-15 ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Sunitinib. Basierend auf Hedges' g kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden (SMD = 0,460 [95 %-KI: 0,316; 0,603]).

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-PWB und gemäß FKSI jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Der Behandlungsunterschied stellt im Hinblick auf die Lebensqualität eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Endpunktkategorie Verträglichkeit

In der Studie CA209-214 zeigen sich bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich der Verträglichkeit sowohl Vorteile als auch Nachteile für die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (UE Grad 3-4) treten unter Nivolumab+Ipilimumab signifikant seltener und später auf (HR = 0,639 [95 %-KI: 0,546; 0,747], $p < 0,0001$). Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab+Ipilimumab demnach gegenüber Sunitinib um 36 % reduziert. Daraus ergibt sich für Nivolumab+Ipilimumab ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) treten hingegen unter Nivolumab+Ipilimumab häufiger und früher auf als unter Sunitinib (HR = 1,233 [95 %-KI: 1,023; 1,486], p = 0,0273). Das Risiko für SUE ist somit unter Nivolumab+Ipilimumab um 23 % gegenüber Sunitinib erhöht. Daraus ergibt sich für Nivolumab+Ipilimumab ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß gering)** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib.

Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von UE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für Nivolumab+Ipilimumab kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib hinsichtlich Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Einordnung der Ergebnisse zu UE

Aufgrund des Wirkmechanismus sind unter einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab immunvermittelte Nebenwirkungen zu erwarten. Das Management dieser UEs erfordert in einigen Fällen die intravenöse Gabe von Steroiden oder weiterführende klinische oder diagnostische Maßnahmen, die möglicherweise die höhere Rate an SUEs aufgrund einer Hospitalisierung gegenüber den gemäß CTCAE-Schweregrad objektiv definierten UEs vom Grad 3-4 erklären, welche gegenüber der zVT deutlich seltener auftreten.

Die Auswirkungen dieser nicht gleichgerichteten Effekte bei UE vom Grad 3-4 und SUE können durch Betrachtung der Ergebnisse zur Lebensqualität eingeordnet werden. Bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil unter Nivolumab+Ipilimumab zeigt sich ein klinisch relevanter Vorteil im Hinblick auf die Lebensqualität gegenüber der Behandlung mit Sunitinib. Zudem ergibt eine Zusatzanalyse zur Lebensqualität der Patienten mit SUE, dass das Auftreten von SUE unter Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib nicht mit einer schlechteren Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten verbunden ist. Es bestehen im Gegenteil auch in der Subpopulation der Patienten mit SUE hinsichtlich einzelner Aspekte der Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab. Es gibt somit keine Hinweise darauf, dass der vorliegende Nachteil von Nivolumab+Ipilimumab im Hinblick auf das Auftreten von SUE die beobachteten Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten mindert.

Auch die Stärke der Effekte im Hinblick auf UE Grad 3-4 (Zusatznutzen, Ausmaß erheblich) und SUE (geringerer Nutzen, Ausmaß gering) weist in der Gesamtbetrachtung auf einen Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab hin. Eine Saldierung der positiven und negativen Effekte im Bereich der Endpunktkategorie Verträglichkeit führt zu einem Vorteil zu Gunsten einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab.

Weitere Aspekte

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergeben Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale. Zusammenfassend lässt sich jedoch kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib profitieren. Daher wird der Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- **Mortalität:** Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens
- **Morbidität:** Zusatznutzen nicht belegt
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich des FACT-PWB und des FKSI
- **Verträglichkeit:** Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich UE vom Grad 3-4 sowie Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von geringem Ausmaß von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich SUE

Die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab stellt aufgrund der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV dar. Diese Einschätzung wird durch die Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen gestützt.

Für die Einordnung des häufigeren Auftretens von SUE in das Gesamtbild sind folgende Aspekte relevant:

- Es gibt keine Hinweise darauf, dass der beobachtete Nachteil von Nivolumab+Ipilimumab bei den SUE die beobachteten Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten kompensiert.
- Bei der Betrachtung der UE Grad 3-4 besteht ein erheblicher Vorteil zu Gunsten der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab.

Aus den genannten Gründen besteht bei Gesamtbetrachtung der Kategorie Verträglichkeit kein nachteiliger Effekt zu Ungunsten der Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab.

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

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Nivolumab+Ipilimumab umfasst erwachsene Erstlinienpatienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil.

Ein Nierenzellkarzinom wird als „fortgeschritten“ bezeichnet, wenn aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Es ist davon auszugehen, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom weitestgehend dem Stadium IV nach UICC zuzuordnen ist, welches im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen umfasst.

Die zugelassene Indikation umfasst nicht-vorbehandelte Patienten (Erstlinienpatienten). Unter einer Vorbehandlung wird eine vorangegangene systemische Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung verstanden. Die Einschätzung der Risikoprognose, z. B. mittels MSKCC- oder IMDC-Kriterien, wird bei Erstlinienpatienten vorgenommen, um die Überlebenswahrscheinlichkeit abzuschätzen. Das Anwendungsgebiet für Nivolumab+Ipilimumab umfasst Erstlinienpatienten sowohl mit intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil, nicht jedoch Patienten mit einer günstigen Risikoprognose.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In früheren Stadien des Nierenzellkarzinoms zielt die Behandlung auf eine vollständige operative Entfernung des Primärtumors und eventuell vorhandener regionärer Lymphknotenmetastasen ab, womit eine Heilung erreicht werden kann. Dagegen ist die Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung – im Sinne eines Stadiums, in dem eine operative Therapie in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kurativer Intention nicht mehr möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist – im Allgemeinen palliativ. Ziele der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms sind eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, eine Chance auf ein mögliches Langzeitüberleben in Verbindung mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Hauptsächlich kam in diesem Stadium der Erkrankung bislang die medikamentöse Therapie mit zielgerichteten Substanzen, wie Inhibitoren der Angiogenese und des mTOR-Signalwegs, zum Einsatz. Bei der Auswahl der Wirkstoffe innerhalb der zielgerichteten Systemtherapie wird nach Risikoprofil und Therapielinie unterschieden. Für die Erstlinientherapie empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie von 2017 bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil die Wirkstoffe Sunitinib, Pazopanib oder die Kombination aus Bevacizumab und Interferon alfa-2a. Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil werden Temsirolimus sowie alternativ Pazopanib und Sunitinib empfohlen. Die aktuellere europäische Leitlinie der EAU von 2018 empfiehlt als Erstlinientherapie von Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil Nivolumab+Ipilimumab; als Alternativen werden Sunitinib, Pazopanib und Cabozantinib genannt.

Die bereits zugelassenen zielgerichteten Wirkstoffe können bei Patienten mit metastasierter Erkrankung zu einer besseren Prognose mit längeren stabilen Erkrankungsphasen und längerer Lebenserwartung führen. Dennoch besteht weiterhin ein Bedarf an wirksamen Therapien insbesondere im Hinblick auf das immer noch stark verkürzte Gesamtüberleben der Patienten. Nach wie vor ist der Anteil der Patienten, die eine langfristige komplette Remission erreichen, sehr gering.

Bei der Erstlinientherapie von Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil stellt der mit Nivolumab+Ipilimumab beobachtete deutliche Überlebensvorteil gegenüber Sunitinib bei einem gut charakterisierten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil einen großen Fortschritt in der bisherigen Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar. Insbesondere auch der hohe Anteil an Patienten, die in der Studie unter Nivolumab+Ipilimumab eine komplette Remission erreichen, deutet darauf hin, dass die Erstlinientherapie mit Nivolumab+Ipilimumab künftig deutlich häufiger zu einer langfristigen Freiheit von der Krebserkrankung führen könnte als die bisherigen gegen VEGF gerichteten Standardtherapien.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	<u>Gesamtes Anwendungsgebiet:</u> Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	2.108 – 2.848
	<u>Teilanwendungsgebiet a:</u> Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC 1-2)	1.760 – 1.791
	<u>Teilanwendungsgebiet b:</u> Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC \geq 3)	348 – 1.057
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Gesamtes Anwendungsgebiet	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	erheblich	2.108 – 2.848
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
E	<u>Gesamtes Anwendungsgebiet:</u> Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	94.325,24 – 100.185,20	198.837.606 – 285.327.449
	<u>Teilanwendungsgebiet a:</u> Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)		166.012.422 – 179.431.693
	<u>Teilanwendungsgebiet b:</u> Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3)		32.825.184 – 105.895.756
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
198.837.606 – 285.327.449

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Gesamtes Anwendungsgebiet	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil	94.325,24 – 100.185,20	198.837.606 – 285.327.449
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
198.837.606 – 285.327.449

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
E	Teilanwendungsgebiet a	Bevacizumab+ Interferon alfa-2a	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)	97.157,37	170.996.971 – 174.008.850
	Teilanwendungsgebiet a	Sunitinib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)	50.327,27	88.575.995 – 90.136.141
	Teilanwendungsgebiet b		Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC \geq 3)		17.513.890 – 53.195.924
	Teilanwendungsgebiet a	Pazopanib	Nicht-vorbehandelte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC 1-2)	53.608,40	94.350.784 – 96.012.644
	Teilanwendungsgebiet b	Temsirolimus	Nicht-vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC \geq 3)	56.345,85	19.608.356 – 59.557.563

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

In der aktuellen Fachinformation für YERVOY® sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

YERVOY darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die YERVOY-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn YERVOY in Kombination mit Nivolumab angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von YERVOY am gleichen Tag.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von imNW beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement. Bei der Kombinationstherapie sollten Patienten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit Hirnmetastasen, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät, Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Ipilimumab sind in der Anlage II der SmPC beschrieben. BMS setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung bei einer Monotherapie mit Yervoy entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde ein:

- Die Informationsbroschüre für Ärzte beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und Behandlung minimiert werden können, sowie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Die Patientenkarte enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der immunvermittelten Nebenwirkungen, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.
- Die Informationsbroschüre für Patienten bietet den Patienten neben der Patientenkarte ergänzende Informationen zu Behandlung und dem Therapieregime, den wichtigsten Nebenwirkungen sowie damit assoziierten Symptomen, sowie Nachsorge-Empfehlungen und besondere Vorsichtsmaßnahmen. Sie soll Gesundheitsrisiken weiter minimieren und das Monitoring auftretender Nebenwirkungen sicherstellen.

Für die Kombinationstherapie von Ipilimumab mit Nivolumab sind die Risiko-Minimierungsmaterialien von Opdivo heranzuziehen. Die behördlich genehmigten Yervoy-Materialien enthalten einen entsprechenden Verweis auf die Opdivo-Materialien.