

IQWiG-Berichte – Nr. 766

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

Dossierbewertung

Auftrag: A19-11
Version: 1.0
Stand: 13.05.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

04.02.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-11

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, 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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ana Liberman
- Gertrud Egger
- Katharina Hirsch
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Dorothea Sow
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nivolumab, Ipilimumab, Karzinom - Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT02231749

Keywords: Nivolumab, Ipilimumab, Carcinoma - Renal Cell, Benefit Assessment, NCT02231749

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil...	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	23
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	24
2.3.2.3 Ergebnisse.....	26
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	34
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	34
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 1).....	34
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	38
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	39
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	39
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	39
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	40
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	43
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	43
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	44
2.4.2.3 Ergebnisse.....	44
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	50
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	50
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2).....	50

2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	53
2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	55
2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	56
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	58
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	58
2.7.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	59
2.7.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	61
2.7.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	61
2.7.3.2	Studienpool	62
2.7.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4).....	62
2.7.4.1	Studiendesign und Population	62
2.7.4.2	Verzerrungspotenzial	64
2.7.4.3	Ergebnisse.....	68
2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	68
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	69
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	76
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	76
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)	77
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4).....	77
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4).....	77
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 J).....	77
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	77
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	78
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	79
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	79
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	79
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	79
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	79
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	80

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 J, Abschnitt 3.2)	80
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	80
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	80
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	80
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	83
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 J, Abschnitt 3.3)	83
3.2.1	Behandlungsdauer	83
3.2.2	Verbrauch	83
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	84
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	84
3.2.6	Versorgungsanteile	84
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	84
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	85
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	85
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	85
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	86
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	86
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
5	Literatur	89
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven		92
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		93
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	3
Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib ..	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib.....	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose)	21
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose).....	22
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib	23
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib.....	24
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib.....	25
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil).....	27
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil).....	28
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil).....	29
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil).....	36
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)	38
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	41

Tabelle 20: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	43
Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	45
Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	46
Tabelle 23: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	47
Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	51
Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	54
Tabelle 26: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	55
Tabelle 27: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	85
Tabelle 28: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	86
Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	86
Tabelle 30: Häufige UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil).....	94
Tabelle 31: Häufige SUEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil).....	97
Tabelle 32: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil).....	98
Tabelle 33: Häufige Abbrüche wegen UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil).....	99
Tabelle 34: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil).....	100
Tabelle 35: Häufige UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, 30 Tage Nachbeobachtung (in der SOC oder im PT \geq 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	104

Tabelle 36: Häufige SUEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage (in der SOC oder im PT \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	106
Tabelle 37: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage (in der SOC oder im PT \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	107
Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	108

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Datenschnitt 06.08.2018 (Fragestellung 1)	92
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Datenschnitt 06.08.2018 (Fragestellung 2)	92

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BOR	Best overall Response (bestes Ansprechen insgesamt)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
EMA	European Medicines Agency
EAU	European Association of Urology
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Informationen aus dem Sprachdialogsystem
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	visuelle Analogskala

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 04.02.2019 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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 der Dossierbewertung 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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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 Dokuments 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.02.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen für beide Fragestellungen Sunitinib aus. Abweichend vom G-BA betrachtet der pU die Patientinnen und Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil gemeinsam als eine Patientenpopulation. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool für Fragestellungen 1 und 2

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT CheckMate 214.

Die Studie CheckMate 214 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit unvorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom im Stadium IV nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index von ≥ 70 %) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurden in der Studie Kriterien formuliert, die eine Unterscheidung von Patientinnen und Patienten mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil (= Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung) von denjenigen mit einem günstigen Risikoprofil ermöglichen sollten. Danach galt das Risikoprofil der Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 der folgenden prognostischen Faktoren des International Metastatic RCC Database Consortium(IMDC)-Score aufwiesen, als intermediär / ungünstig.

- Karnofsky-Index = 70 %
- < 1 Jahr zwischen der Diagnose und Randomisierung
- Hämoglobin unterhalb des unteren Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) oberhalb des unteren Normwertes
- absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Lag keiner der Faktoren vor, galt das Risikoprofil der Patientinnen und Patienten als günstig.

Insgesamt wurden 550 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 546 in den Sunitinib-Arm der Studie randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (USA vs. Kanada, Westeuropa, Nordeuropa vs. Rest der Welt) und IMDC-Score zu Studienbeginn (Informationen aus dem Sprachdialogsystem [IVRS]; günstig vs. intermediär vs. ungünstig, definiert als 0 vs. 1 bis 2 vs. 3 bis 6 Risikofaktoren des IMDC-Scores).

In der 12-wöchigen Induktionsphase erhielten die Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe der Studie alle 3 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (intravenös [i. v.] über 60 Minuten) in Kombination mit 1 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab (i. v. über 30 Minuten). In der Erhaltungsphase wurde 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i. v. über 60

Minuten) alle 2 Wochen verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt täglich 50 mg Sunitinib oral. Nach 4 Wochen kontinuierlicher Einnahme von Sunitinib folgten 2 Wochen Einnahmepause.

Das verwendete Dosierungsschema der Nivolumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase der Zulassungsstudie CheckMate 214 weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Die Fachinformation sieht für die Nivolumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase eine vom Körpergewicht unabhängige Gabe von 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen vor. Weiterhin gibt die Fachinformation eine Infusionszeit von 30 Minuten sowohl für die körpergewichtsabhängige Dosierung in der Induktionsphase als auch für die Nivolumab-Monotherapie-Dosis von 240 mg in der Erhaltungsphase an. Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird jedoch davon ausgegangen, dass die Abweichung im Dosierungsschema von Nivolumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Die Studie CheckMate 214 wurde im Anschluss an die erste Interimsanalyse (07.08.2017) vorzeitig beendet. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der 2. geplanten Interimsanalyse der Studie CheckMate 214 vom 06.08.2018. Die finale Analyse der Studie CheckMate 214 ist nach 639 Todesfällen geplant und steht noch aus.

Ergebnisse Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil

Für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung (Patientenpopulation mit intermediärem Risikoprofil) wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Studie CheckMate 214 betrachtet, bei denen 1 bis 2 Risikofaktoren des IMDC vorliegen.

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 Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS]) zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Um die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz

(SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS).

Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Das 95 %-KI der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – General [FACT-G]) zeigt sich für den Gesamtscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD (Hedges' g) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G).

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Auf Basis der Methodik zur Auswahl spezifischer UE wurde in der vorliegenden Bewertung eine hohe Anzahl an spezifischen UEs eingeschlossen. Aufgrund dessen werden die Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen im Folgenden zusammenfassend interpretiert und in der Abwägung der positiven und negativen Effekte berücksichtigt.

Bei Endpunkten zu Nebenwirkungen liegen für Nivolumab + Ipilimumab sowohl Vorteile als auch Nachteile im Vergleich zu Sunitinib vor.

Zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den folgenden UEs vor:

- spezifische UEs (UEs, SUEs, schweren UEs [CTCAE-Grad 3–4]):
 - Unwohlsein (PT, UE)
 - Schleimhautentzündung (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)
 - Änderungen der Haarfarbe (PT, UE)
 - gelbe Hautfarbe (PT, UE)

- Ödem (PT, UE)
- Epistaxis (PT, UE)
- Geschmacksstörung (PT, UE)
- palmar-plantares Erythroedem (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])
- Hypertonie (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])

Zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei

- SUEs
- Abbruch wegen UEs
- spezifische UEs (UEs, SUEs, schweren UEs [CTCAE-Grad 3–4])
 - grippeähnliche Erkrankung (PT, UE)
 - Ausschlag (PT, UE)
 - Arthralgie (PT, UE)
 - Diarrhö (PT, SUE)
 - Pruritus (PT, UE)
 - Myalgie (PT, UE)
 - Pneumonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - Pneumonitis (PT, SUE)
 - Hyperglykämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.

Insgesamt liegen Anhaltspunkte sowohl für einen geringeren als auch für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib mit dem Ausmaß gering bis erheblich vor. Für einzelne spezifische UEs wurden Hinweise auf einen geringeren oder höheren Schaden abgeleitet werden. In der Gesamtschau sind diese Vorteile und Nachteile von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib bei Nebenwirkungen ausgewogen. Es ergibt sich daher für die Nebenwirkungen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil

Für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung (Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil) wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Studie CheckMate 214 betrachtet, bei denen 3 bis 6 Risikofaktoren des IMDC vorliegen.

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 Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- spezifische UEs

Für die Endpunkte Stomatitis, Schleimhautentzündung, Epistaxis, palmar-plantares Erythroderma, Geschmacksstörung, Erkrankungen der Atemwege, des

Brustraums und Mediastinums, Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Thrombozytopenie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Bei den Endpunkten Fieber, Pruritus und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Behandlungsarmen zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib vor. Daraus ergibt sich für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

- immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) und Symptomatik (FKSI-DRS).

Bei den Nebenwirkungen wiegen sich die Vorteile und Nachteile von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib auf, sodass es insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis bzw. Anhaltspunkt) für

Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Darüber hinaus zeigt sich bei einer Reihe von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Schweregraden jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf der Negativseite liegt für 3 Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Sunitinib vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: In der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie CheckMate 214 wurden keine Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Stadium III nach AJCC, Hirnmetastasen oder Karnofsky-Performance-Status < 70 % untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die die oben beschriebenen Charakteristika aufweisen.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen für beide Fragestellungen Sunitinib aus. Abweichend vom G-BA betrachtet der pU die Patientinnen und Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil gemeinsam als eine Patientenpopulation (siehe Abschnitt 2.7.1). Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab + Ipilimumab (Stand zum 13.11.2018)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 06.11.2018)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 13.11.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 12.02.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-214 (CheckMate 214 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT CheckMate 214 und stimmt mit dem des pU überein.

In der Studie CheckMate 214 wurden neben Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil auch Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil eingeschlossen.

Der pU zieht die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil als eine gemeinsame Patientenpopulation für seine Bewertung heran und leitet den Zusatznutzen ausschließlich für diese gemeinsame Patientenpopulation ab. Separate Angaben zum Zusatznutzen für die jeweiligen relevanten

Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung macht der pU nicht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Patientenpopulation mit intermediärem Risikoprofil für die Fragestellung 1 und die Ergebnisse der Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil für die Fragestellung 2 herangezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab erfolgt separat für die beiden Patientenpopulationen. Dies ist möglich, da der pU in Modul 4 J neben den von ihm primär herangezogenen Auswertungen einer gemeinsamen Betrachtung beider Populationen ergänzend auch separate Auswertungen für die Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung darstellt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CheckMate 214	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (AJCC-Stadium IV)	<p>Nivolumab + Ipilimumab (N = 550)</p> <p>Sunitinib (N = 546)</p> <p>Davon relevante Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil: Nivolumab + Ipilimumab (n = 334) Sunitinib (n = 333) ▪ Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: Nivolumab + Ipilimumab (n = 91) Sunitinib (n = 89) 	<p>Screening: 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis Krankheitsprogression^b, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientin / des Patienten</p> <p>Beobachtung^c: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie</p>	<p>174 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Südkorea, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Spanien, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA</p> <p>10/2014–laufend^d</p> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11.10.2016: ORR-Analyse ▪ 07.08.2017: Interimsanalyse Gesamtüberleben und finale Analyse ORR und PFS ▪ 01.03.2018: Analyse Gesamtüberleben^e ▪ 06.08.2018: Interimsanalyse Gesamtüberleben 	<p>primär: Gesamtüberleben, PFS, ORR</p> <p>sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>
<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: 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>c: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>d: Die Studie wurde auf Basis der 1. Interimsanalyse (08/2017) zum Gesamtüberleben vorzeitig beendet, die Nachbeobachtungsphase läuft.</p> <p>e: Analyse wurde nach Aufforderung der Zulassungsbehörde durchgeführt</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; ORR: objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib

Studie	Intervention	Vergleich
CheckMate 214	Induktionsphase: Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht i. v. + Ipilimumab 1 mg/kg Körpergewicht i. v. alle 3 Wochen für 4 Zyklen danach Erhaltungsphase: Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht i. v. alle 2 Wochen ^a Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassungen erlaubt ▪ Dosisverzögerungen aufgrund von UEs erlaubt 	Sunitinib 50 mg oral täglich, kontinuierliche Zyklen: 4 Wochen Einnahme, 2 Wochen Einnahmepause Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion maximal 2x in 12,5 mg Schritten bis ≥ 25 mg täglich ▪ Dosisescalation entsprechend der Fachinformation erlaubt ▪ Dosisverzögerung aufgrund von UEs erlaubt
<p><u>Erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 adjuvante oder neoadjuvante Therapie bei vollständig resezierbarem Nierenzellkarzinom (sofern das Wiederauftreten mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie lag) <p><u>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische gegen VEGF oder VEGF-Rezeptoren gerichtete Therapie ▪ Therapie mit Antikörper (beispielsweise gegen PD-1, PD-L1, PD-L2) oder anderen T-Zell-Kostimulatoren ▪ systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag ▪ immunsuppressive Medikamente innerhalb 14 Tage vor Studienbeginn ▪ große Operationen < 28 Tage vor Studienbeginn ▪ gegen den Krebs gerichtete Therapie < 28 Tage vor Studienbeginn ▪ palliative lokale Strahlentherapie < 14 Tage vor Studienbeginn <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide inhalativ, topisch, okular, intraartikular, intranasal und mit minimaler systemischer Absorption ▪ adrenale Steroidersatztherapie > 10 mg/Tag <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva (außer zur Behandlung von UEs) ▪ andere antineoplastische Therapie 		
<p>a: Nach Amendment 14 (10/2017) konnten die Patientinnen und Patienten auf die körperlgegewichtsunabhängige Dosis von Nivolumab in der Erhaltungsphase von 240 mg alle 2 Wochen wechseln. i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; vs.: versus</p>		

Studiendesign

Patientenpopulation

Die Studie CheckMate 214 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit unvorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom im Stadium IV nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index von ≥ 70 %) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurden in der Studie Kriterien formuliert, die eine Unterscheidung von Patientinnen und Patienten mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil (= Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung) von denjenigen mit einem günstigen Risikoprofil ermöglichen sollten. Danach galt das Risikoprofil der Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 der folgenden prognostischen Faktoren des International Metastatic RCC Database Consortium(IMDC)-Score aufwiesen, als intermediär / ungünstig.

- Karnofsky-Index = 70 %
- < 1 Jahr zwischen der Diagnose und Randomisierung
- Hämoglobin unterhalb des unteren Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) oberhalb des unteren Normwertes
- absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Lag keiner der Faktoren vor, galt das Risikoprofil der Patientinnen und Patienten als günstig.

Insgesamt wurden 550 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 546 in den Sunitinib-Arm der Studie randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (USA vs. Kanada, Westeuropa, Nordeuropa vs. Rest der Welt) und IMDC-Score zu Studienbeginn (Informationen aus dem Sprachdialogsystem [IVRS]; günstig vs. intermediär vs. ungünstig, definiert als Vorliegen von 0 vs. 1 bis 2 vs. 3 bis 6 Risikofaktoren des IMDC-Scores).

Vom pU betrachtete Patientenpopulation der Studie CheckMate 214

Der pU betrachtet in Modul 4 J die Patientenpopulation mit intermediärem (1 bis 2 Risikofaktoren nach IMDC) oder ungünstigem (3 bis 6 Risikofaktoren nach IMDC) Risikoprofil als eine gemeinsame Patientenpopulation. Für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung werden entsprechend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hingegen die Patientenpopulationen mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als separate Teilpopulationen betrachtet.

Interventionen

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 7 der vorliegenden Nutzenbewertung beschriebenen Schema. In der 12-wöchigen Induktionsphase erhielten die Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe der Studie alle 3 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (intravenös [i. v.] über 60 Minuten) in Kombination mit 1 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab (i. v. über 30 Minuten). In der Erhaltungsphase wurde 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i. v. über 60 Minuten) alle 2 Wochen verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt täglich 50 mg Sunitinib oral. Nach 4 Wochen kontinuierlicher Einnahme von Sunitinib folgten 2 Wochen Einnahmepause.

Das verwendete Dosierungsschema der Nivolumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase der Zulassungsstudie CheckMate 214 weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Die Fachinformation sieht für die Nivolumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase eine vom Körpergewicht unabhängige Gabe von 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen vor [3,4]. Weiterhin gibt die Fachinformation eine Infusionszeit von 30 Minuten sowohl für die körperlsgewichtsabhängige Dosierung in der Induktionsphase als auch für die Nivolumab-Monotherapie-Dosis von 240 mg in der Erhaltungsphase an.

Der pU hat nach eigenen Angaben parallel zum Verfahren der Indikationserweiterung für Nivolumab + Ipilimumab für die Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eine Änderung der zugelassenen Dosierung von Nivolumab bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) beantragt. Der Antrag des pU basiert vorwiegend auf Modellierungen pharmakokinetischer und klinischer Daten zu ausgesuchten Endpunkten [5]. Laut Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (nicht abhängig bzw. abhängig vom Körpergewicht) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit in der vorliegenden Indikation vergleichbar. Direkt vergleichenden Studien zwischen altem und neuem Dosierungsschema zur Untersuchung der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte legt der pU nicht vor. Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird jedoch davon ausgegangen, dass die Abweichung im Dosierungsschema von Nivolumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Patientinnen und Patienten wurden bis zur Progression oder dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizitäten behandelt. Unter bestimmten Bedingungen war auch eine Weiterbehandlung von Patientinnen und Patienten nach Progression der Erkrankung nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt.

Folgetherapien

Bezüglich der Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen. In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil haben im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 48,2 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie erhalten. Darunter waren Sunitinib (23,7 %), Axitinib (17,1 %) und Pazopanib (15,9 %) die häufigsten Folgetherapien. Im Sunitinib-Arm erhielten 64 % der Patientinnen und

Patienten eine systemische Folgetherapie, wobei Nivolumab (36 %), Axitinib (22,5 %) und Everolimus (10,8 %) die häufigsten Folgetherapien darstellten.

In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil haben im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 44 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie erhalten. Darunter waren Pazopanib (19,8 %), Sunitinib (16,5 %) und Axitinib (12,1 %) die häufigsten Folgetherapien. Im Sunitinib-Arm erhielten 49,4 % der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie, wobei Nivolumab (25,8 %), Axitinib (19,1 %) und Everolimus (11,2 %) die häufigsten Folgetherapien darstellten.

Behandlungswechsel

Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war im Studienverlauf nicht erlaubt. Erst nach der vorzeitigen Beendigung der Studie im Anschluss an die 1. Interimsanalyse (07.08.2017) wurde mit Amendment 14 (13.11.2017) in der Nachbeobachtungszeit für die Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm, die kein Sunitinib mehr erhalten, ein Wechsel zu Nivolumab + Ipilimumab erlaubt. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der 2. geplanten Interimsanalyse der Studie CheckMate 214 vom 06.08.2018. Somit schließen die Daten zum vorliegenden Datenschnitt etwa 3 Jahre Studienlaufzeit vor und etwa 10 Monate Studienlaufzeit nach dem erlaubten Behandlungswechsel ein. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die vom Sunitinib-Arm in den Interventionsarm gewechselt sind, legt der pU nicht vor. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass der Behandlungswechsel keine maßgebliche Auswirkungen auf die Ergebnisse zu relevanten Endpunkten hat (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Die finale Analyse der Studie CheckMate 214 ist nach 639 Todesfällen geplant und steht noch aus.

Endpunkte

Primäre Endpunkte der Studie sind progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrate (ORR) sowie Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Geplante Nachbeobachtungsdauer

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CheckMate 214	
Mortalität Gesamtüberleben	1. Nachbeobachtungsvisite ^a und 2. Nachbeobachtungsvisite ^b , danach alle 3 Monate bis zum Tod, Studienende oder Entzug der Einwilligung zur Kontaktaufnahme ^c
Morbidität Symptomatik (FKSI-DRS) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	1. Nachbeobachtungsvisite ^a und 2. Nachbeobachtungsvisite ^b 1. Nachbeobachtungsvisite ^a und 2. Nachbeobachtungsvisite ^b , danach alle 3 Monate für 1 Jahr, dann alle 6 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Lost to Follow-up
Gesundheitsbezogene Lebensqualität FACT-G	1. Nachbeobachtungsvisite ^a und 2. Nachbeobachtungsvisite ^b
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	Nachbeobachtungszeitraum von 100 Tagen (für Abbruch wegen UEs 30 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^d
<p>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</p> <p>b: 84 ± 7 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite</p> <p>c: maximal 5 Jahre nach der primären Analyse des Gesamtüberlebens</p> <p>d: Spätere Toxizitäten wurden auch über den Nachbeobachtungszeitraum von 100 (bzw. 30) Tagen hinaus dokumentiert.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

In der Studie CheckMate 214 erfolgte die geplante Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie. Die Studie befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase, die maximal bis zu 5 Jahre nach der finalen Analyse zum Gesamtüberleben andauern kann. Voraussichtliches Ende der Studie CheckMate 214 ist Dezember 2019.

Die Nachbeobachtung zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS] bzw. Functional Assessment of Cancer Therapy – General [FACT-G]) erfolgte in 2 Nachbeobachtungsvisiten. Die 1. Nachbeobachtungsvisite war geplant für 30 ± 7 Tage nach Abbruch der Therapie. Die 2. Nachbeobachtungsvisite sollte 84 ± 7 Tage nach der ersten erfolgen.

Der Gesundheitszustand, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D), sollte zur 1. und 2. Nachbeobachtungsvisite dann 1 Jahr lang alle 3 Monate und danach alle 6 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie erhoben werden.

Die Nachbeobachtung zu Nebenwirkungen erfolgte 100 Tage (für Abbruch wegen UEs 30 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Auch über den Nachbeobachtungszeitraum von 100 (bzw. 30) Tagen hinaus wurden in der Studie Toxizitäten dokumentiert. Jedoch gingen diese Ereignisse nicht in die Auswertung der Ergebnisse zu UE ein, zudem geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob diese Dokumentation systematisch erfolgte.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 1. und 2. Nachbeobachtungsvisiten) erhoben wurden. Auch die Analysen zu Nebenwirkungen basieren auf systematisch verkürzten Beobachtungszeiten, da in diese Auswertungen lediglich Daten zum Nachbeobachtungszeitraum von 100 (bzw. 30) Tagen eingingen, obwohl Nebenwirkungen darüber hinaus erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und der Gesundheitszustand – über den gesamten Zeitraum erhoben bzw. ausgewertet werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose)

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab	Sunitinib
CheckMate 214	N = 334	N = 333
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (10)	60 (10)
Geschlecht [w / m], %	26 / 74	27 / 73
Ethnie, n (%)		
weiß	290 (86,8)	290 (87,1)
schwarz oder afroamerikanisch	5 (1,5)	4 (1,2)
asiatisch	30 (9,0)	33 (9,9)
andere	9 (2,7)	6 (1,8)
Region		
USA	86 (25,7)	85 (25,5)
Kanada, Westeuropa, Nordeuropa	119 (35,6)	118 (35,4)
Rest der Welt	129 (38,6)	130 (39,0)
Karnofsky-Performance-Status, n (%)		
100	150 (44,9)	142 (42,6)
90	103 (30,8)	109 (32,7)
80	50 (15,0)	55 (16,5)
70	31 (9,3)	27 (8,1)
< 70	0 (0)	0 (0)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], n (%)		
< 1	214 (64,1)	219 (65,8)
≥ 1	120 (35,9)	114 (34,2)
Vorherige Nephrektomie, n (%)		
ja	284 (85,0)	262 (78,7)
nein	50 (15,0)	71 (21,3)
PD-L1-Status ^a , n (%)		
positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	43 (12,9) ^b	56 (16,8) ^b
negativ (< 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	261 (78,1) ^b	254 (76,3) ^b
nicht berichtet	30 (9,0)	23 (6,9)
Therapieabbruch, n (%) ^c	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Bestimmung anhand von Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Test b: Angaben beruhen auf eigener Berechnung c: Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil liegen keine Angaben vor. In der Gesamtpopulation der Studie, die auch Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil einschließt, haben im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 76,2 % und im Sunitinib-Arm 80,2 % der Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Abbruch waren Krankheitsprogression und nicht tolerierbare Toxizität. k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit intermediärem Risikoprofil sind zwischen den Studienarmen hinreichend ausgewogen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ist männlich, im Mittel etwa 61 Jahre alt und hauptsächlich kaukasischer Abstammung. In beiden Studienarmen wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status von ≥ 80) auf. Angaben zum Therapie- bzw. Studienabbruch liegen nicht vor.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose)

Studie	Nivolumab + Ipilimumab	Sunitinib
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CheckMate 214	N = 333 ^a	N = 329 ^a
Behandlungsdauer [Monate]		
Median ^b [Min; Max]	7,85 [0,0; 41,2]	6,70 [0,0; 39,1]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	32,72 [0,0; 43,2]	29,37 [0,6; 43,2]
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
a: Angaben des pU zu Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiten basieren auf der Safety-Population b: Kaplan-Meier-Schätzung; Behandlungsdauer von Patientinnen und Patienten, die zum Auswertungszeitpunkt noch die Studienmedikation erhielten, wurden zensiert. c: Der pU macht keine Angaben dazu, um welche Beobachtungsdauer es sich handelt. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um die für den Endpunkt Gesamtüberleben handelt. k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer sowie die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben sind für die Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinreichend ähnlich.

Im Dossier liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern anderer Endpunkte vor. Es ist davon auszugehen, dass bei den Endpunkten, deren Beobachtungszeitpunkte an die Dauer der Therapie gekoppelt sind, die Beobachtungsdauern zwischen den beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar sind.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CheckMate 214	ja	ja	nein	nein	unklar ^a	ja	niedrig

a: Interimsanalysen basieren auf geringeren Fallzahlen als geplant
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim 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 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS])
 - Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – General [FACT-G])
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)

- Abbruch wegen UEs
- immunvermittelte UEs
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 J) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie CheckMate 214 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G)	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs ^b
CheckMate 214	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja
a: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung und 100 Tage Nachbeobachtung nach Behandlungsende (Abbruch wegen UEs: 30 Tage Nachbeobachtung) b: Auswertung zu 30 Tagen Nachbeobachtung nach Behandlungsende c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus									

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs
CheckMate 214	N	N	H ^{a, b}	H ^{a, b, c}	H ^{a, b}	H ^d	H ^{a, d}	H ^{d, e}	– ^f	H ^{a, d, e}
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung b: unklarer Anteil nicht durch Tod zu erklärender fehlender Werte c: Möglichkeit des Behandlungswechsels der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm auf Nivolumab + Ipilimumab im Studienverlauf d: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; keine Angaben zu Abbruchgründen e: wegen unterschiedlich langer medianer Behandlungsdauer (und daraus resultierender Beobachtungsdauer); Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose (7,9 Monate vs. 6,7 Monate) bzw. mit ungünstigem Risikoprofil (5,1 Monate vs. 3,6 Monate) f: keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus										

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und im Studienverlauf sinkendem Rücklauf von Fragebogen, der nicht allein durch Tod zu erklären ist. Die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Beim Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die vorhandene Möglichkeit der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zum Behandlungswechsel auf Nivolumab + Ipilimumab bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt.

Für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt. Zusätzlich liegt beim Endpunkt Abbruch wegen UEs bei fehlender Verblindung

eine subjektive Endpunkterhebung vor. Bei den Ergebnissen des Endpunktes schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) wirken die unterschiedlichen Beobachtungszeiten als Verzerrungsaspekt (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die eingeschlossenen Endpunkte der spezifischen UEs wurden eigene Berechnungen durchgeführt, da der pU lediglich naive Raten vorlegt. Das Verzerrungspotenzial wurde für die Ergebnisse dieses Endpunkts daher nachträglich bestimmt (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Aufgrund der längeren Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungsdauer im Nivolumab + Ipilimumab-Arm, potenziell informativer Zensierung und fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A, die häufigen UEs in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CheckMate 214					
Mortalität					
Gesamtüberleben	334	n. e. 124 (37,1)	333	34,83 [28,62; n. b.] 159 (47,7)	0,70 [0,55; 0,88]; 0,003
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	333	0,26 [0,23; 0,33] 329 (98,8)	329	0,26 [0,20; 0,30] 325 (98,8)	–
SUEs ^b	333	9,13 [5,88; 12,29] 192 (57,7)	329	20,83 [14,95; 31,01] 145 (44,1)	1,38 [1,11; 1,71]; 0,004
Abbruch wegen UEs ^c	333	n. e. [37,82; n. b.] 95 (28,5)	329	n. e. 61 (18,5)	1,51 [1,09; 2,09]; 0,012
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) ^b	333	244 (73,3)	329	260 (79,0)	RR: 0,93 [0,85; 1,01] 0,084 ^d
immunvermittelte UEs				keine verwertbare Daten ^e	
<p>a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS</p> <p>b: 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>c: 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>d: Eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]). Zur Begründung für das Heranziehen von RR siehe Abschnitt 2.7.4.3.</p> <p>e: keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IVRS: Informationen aus dem Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	
CheckMate 214							
Morbidity							
Symptomatik (FKSI-DRS) ^c	312	31,52 (3,93)	2,53 (1,06)	304	31,20 (4,41)	1,50 (1,06)	1,03 [0,58; 1,47]; < 0,001 Hedges' g: 0,36 [0,203; 0,52]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	304	72,70 (24,57)	5,82 (6,59)	301	73,29 (25,49)	1,77 (6,58)	4,06 [1,53; 6,58]; 0,002 Hedges' g: 0,26 [0,10; 0,42]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-G (Gesamtscore) ^c	309	84,50 (13,73)	5,43 (3,00)	303	82,98 (15,07)	1,78 (3,00)	3,64 [2,05; 5,24]; < 0,001 Hedges' g: 0,36 [0,201; 0,52]
FACT-G Subskalen ^c (ergänzend dargestellt)							
physisches Wohlbefinden	312	24,33 (3,97)	1,80 (1,14)	306	24,29 (4,27)	-0,24 (1,14)	2,03 [1,53; 2,54]
emotionales Wohlbefinden	311	17,67 (4,29)	1,84 (0,91)	306	16,93 (4,76)	1,49 (0,90)	0,35 [-0,07; 0,78]
funktionales Wohlbefinden	312	19,70 (5,90)	1,95 (1,27)	306	19,50 (6,04)	0,96 (1,27)	0,99 [0,34; 1,65]
soziales Wohlbefinden	312	22,77 (5,58)	0,56 (1,07)	307	22,32 (5,32)	0,12 (1,07)	0,43 [-0,12; 0,99]
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM c: positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
spezifische UEs					
grippeähnliche Erkrankung (PT, UE)	333	34 (10,2)	329	17 (5,2)	1,98 [1,13; 3,47]; 0,015
Schleimhautentzündung (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	1 (0,3)	329	10 (3,0)	0,10 [0,01; 0,77]; 0,006
Unwohlsein (PT, UE)	333	8 (2,4)	329	21 (6,4)	0,38 [0,17; 0,84]; 0,013
Ödem (PT, UE)	333	4 (1,2)	329	18 (5,5)	0,22 [0,08; 0,64]; 0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	333	238 (71,5)	329	287 (87,2)	0,82 [0,76; 0,89]; < 0,001
Diarrhö (PT, SUE)	333	11 (3,3)	329	2 (0,6)	5,43 [1,21; 24,33]; 0,013
Pruritus (PT, UE)	333	126 (37,8)	329	38 (11,6)	3,28 [2,36; 4,55]; < 0,001
Ausschlag (PT, UE) ^b	333	88 (26,4)	329	57 (17,3)	1,53 [1,13; 2,05]; 0,005
palmar-plantares Erythrodermasyndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	1 (0,3)	329	25 (7,6)	0,04 [0,01; 0,29]; < 0,001
Änderungen der Haarfarbe (PT, UE)	333	0 (0)	329	19 (5,8)	0,03 [0,00; 0,42]; < 0,001
gelbe Hautfarbe (PT, UE) ^c	333	0 (0)	329	31 (9,4)	0,02 [0,00; 0,26]; < 0,001
Arthralgie (PT, UE)	333	84 (25,2)	329	54 (16,4)	1,54 [1,13; 2,09]; 0,006
Myalgie (PT, UE)	333	51 (15,3)	329	23 (7,0)	2,19 [1,37; 3,50]; < 0,001
Pneumonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	10 (3,0)	329	2 (0,6)	4,94 [1,09; 22,37]; 0,022
Pneumonitis (PT, SUE)	333	11 (3,3)	329	0 (0)	22,72 [1,34; 384,05]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Epistaxis (PT, UE)	333	5 (1,5)	329	46 (14,0)	0,11 [0,04; 0,27]; < 0,001
Hyperglykämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	14 (4,2)	329	3 (0,9)	4,61 [1,34; 15,89]; 0,007
Geschmacksstörung (PT, UE)	333	22 (6,6)	329	109 (33,1)	0,20 [0,13; 0,31]; < 0,001
endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	22 (6,6)	329	1 (0,3)	21,74 [2,95; 160,32]; < 0,001
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	9 (2,7)	329	58 (17,6)	0,15 [0,08; 0,30]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	14 (4,2)	329	44 (13,4)	0,31 [0,18; 0,56]; < 0,001

a: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]); im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet

b: Für das PT Ausschlag makulo-papulös (UE) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab vor. Dieses PT bildet ein ähnliches UE wie das PT Ausschlag ab und wird daher in dieser Tabelle nicht separat aufgeführt.

c: Für das PT Hautverfärbung (UE) liegt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab vor. Dieses PT bildet ein ähnliches UE wie das PT gelbe Hautfarbe ab und wird daher in dieser Tabelle nicht separat aufgeführt.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Auf Basis der verfügbaren Daten können maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Der pU leitet den Zusatznutzen ausschließlich für die gemeinsame Population der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ab und macht keine separaten Angaben zum Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung). Daher

entfällt im Folgenden die Kommentierung zu Übereinstimmungen bzw. Abweichungen im Vergleich zur Einschätzung des Zusatznutzens seitens des pU.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Symptomatik (FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) wird die Mittelwertdifferenz (MD) aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Um die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS wird die MD aus einem MMRM herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Das 95 %-KI der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) wird die MD aus einem MMRM herangezogen. Es zeigt sich für den Gesamtscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD (Hedges' g) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G).

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der Nutzenbewertung werden neben den übergeordneten Endpunkten SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs auch spezifische UEs herangezogen. Die Auswahl erfolgt unter anderem anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignissen auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Auf Basis dieser Methodik wurde in der vorliegenden Bewertung eine hohe Anzahl an spezifischen UEs ausgewählt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen in dieser spezifischen Datensituation im Folgenden gemeinsam interpretiert und in der Abwägung der positiven und negativen Effekte zusammenfassend berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.3.2).

Für die Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Es können daher maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet werden. In wenigen spezifischen Fällen können Hinweise abgeleitet werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und spezifische UEs werden nicht die Überlebenszeitanalysen, sondern das relative Risiko als Effektmaß herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Bei Endpunkten zu Nebenwirkungen liegen für Nivolumab + Ipilimumab sowohl Vorteile als auch Nachteile im Vergleich zu Sunitinib vor.

Zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den folgenden UEs vor:

- spezifische UEs (UEs, SUEs, schweren UEs [CTCAE-Grad 3–4]):
 - Unwohlsein (PT, UE)
 - Schleimhautentzündung (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)
 - Änderungen der Haarfarbe (PT, UE)
 - gelbe Hautfarbe (PT, UE)
 - Ödem (PT, UE)
 - Epistaxis (PT, UE)
 - Geschmacksstörung (PT, UE)
 - palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])
 - Hypertonie (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])
 - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])

Zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei

- SUEs
- Abbruch wegen UEs
- spezifische UEs (UEs, SUEs, schweren UEs [CTCAE-Grad 3–4])
 - grippeähnliche Erkrankung (PT, UE)
 - Ausschlag (PT, UE)
 - Arthralgie (PT, UE)
 - Diarrhö (PT, SUE)
 - Pruritus (PT, UE)
 - Myalgie (PT, UE)
 - Pneumonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - Pneumonitis (PT, SUE)
 - Hyperglykämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])

Die Ergebnisse zu der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) und des PT Diarrhö (SUE) zeigen unterschiedliche Effektrichtungen. In die SOC (UE) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gehen mehrere PTs (unabhängig vom Schweregrad) ein, für die konsistent mit der SOC ein Vorteil für Nivolumab + Ipilimumab vorliegt: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Dyspepsie, Bauch aufgetrieben, gastroösophageale Refluxerkrankung, Zahnschmerzen und Mundschmerzen. In der Gesamtheit zeigt sich dadurch für die SOC (UE) ein Vorteil für Nivolumab + Ipilimumab. Einzig für das PT Diarrhö (SUE) zeigt sich ein Nachteil für Nivolumab + Ipilimumab. Dieses PT geht zwar ebenfalls in die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) ein, aufgrund der geringen Ereigniszahlen hat es jedoch keinen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse zu SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Insgesamt liegen Anhaltspunkte sowohl für einen geringeren als auch für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib mit dem Ausmaß gering bis erheblich vor. Für einzelne spezifische UEs wurden Hinweise auf einen geringeren oder höheren Schaden abgeleitet werden (siehe Tabelle 17 und Tabelle 34; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.2). In der Gesamtschau sind diese Vorteile und Nachteile von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib bei Nebenwirkungen ausgewogen. Es

ergibt sich daher für die Nebenwirkungen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende in der Studie CheckMate 214 präspezifizierte Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (USA vs. Kanada, Westeuropa, Nordeuropa vs. Rest der Welt)

Des Weiteren wurde in der Studie CheckMate 214 das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß dem IMDC-Score untersucht. Da die vorliegende Bewertung bereits getrennt für die Patientenpopulationen gemäß dem Risikoprofil nach IMDC-Score erfolgt (Fragestellung 1: intermediäres Risikoprofil und Fragestellung 2: ungünstiges Risikoprofil) wird dieses Merkmal nicht zusätzlich mittels Subgruppenanalysen betrachtet.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppen-ergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Da diese Kriterien für keinen der eingeschlossenen Endpunkte zutreffen, entfällt eine Betrachtung von Subgruppenanalysen.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem Risikoprofil auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

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 (Fragestellung 1)

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Eine ausführliche Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens einschließlich der Effektmaße für spezifische UEs ist in Tabelle 34 in Anhang B dargestellt.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Der Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU liefert keine Daten, denen zufolge die in der relevanten Teilpopulation erreichten Werte für Symptomatik die Einstufung in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen begründen. Eine Einschätzung zum Schweregrad dieses Endpunktes legt der pU nicht vor.

Abbruch wegen UEs

Der Schweregrad für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird anhand der für die relevante Teilpopulation beobachteten Anteile an schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) beurteilt. Von den Patientinnen und Patienten, bei denen in der Studie ein Abbruch wegen UE eintrat, lag bei > 70 % ein Abbruch wegen schwerer UEs (CTCAE-Grad 3–4) vor. Insgesamt wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Schweregradkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrades für diesen Endpunkt vor.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. 34,8 Monate HR: 0,70 [0,55; 0,88] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik (FKSI-DRS)	mittlere Änderungen: 2,5 vs. 1,5 MD: 1,03 [0,58; 1,47] p < 0,001 Hedges' g: 0,36 [0,203; 0,52] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mittlere Änderungen: 5,8 vs. 1,8 MD: 4,06 [1,53; 6,58] p = 0,002 Hedges' g: 0,26 [0,10; 0,42] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-G (Gesamtscore)	mittlere Änderungen: 5,4 vs. 1,8 MD: 3,64 [2,05; 5,24] p < 0,001 Hedges' g: 0,36 [0,201; 0,52] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 9,1 vs. 20,8 Monate HR: 1,38 [1,11; 1,71] HR ^d : 0,73 [0,58; 0,901] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	73,3 % vs. 79,0 % RR: 0,93 [0,85; 1,01] p = 0,084	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,51 [1,09; 2,09] HR ^d : 0,66 [0,48; 0,92] p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
spezifische UEs		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unwohlsein ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 	<ul style="list-style-type: none"> –^e 	geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schleimhautentzündung ▪ Änderungen der Haarfarbe ▪ gelbe Hautfarbe ▪ Ödem ▪ Epistaxis ▪ Geschmacksstörung 	<ul style="list-style-type: none"> –^e 	geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<ul style="list-style-type: none"> ▪ palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom ▪ Hypertonie ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 	<ul style="list-style-type: none"> –^e 	geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
<ul style="list-style-type: none"> ▪ grippeähnliche Erkrankung ▪ Ausschlag ▪ Arthralgie ▪ Pneumonie 	<ul style="list-style-type: none"> –^e 	höherer Schaden, Ausmaß: gering
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö ▪ Pruritus ▪ Myalgie ▪ Pneumonitis ▪ Hyperglykämie 	<ul style="list-style-type: none"> –^e 	höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<ul style="list-style-type: none"> ▪ endokrine Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> –^e 	höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [–0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Für eine detaillierte Darstellung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens siehe Tabelle 34 in Anhang B.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSII-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Tabelle 25 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	-
<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik (FKSI-DRS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
<p>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FACT-G: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
Nebenwirkungen	
<p>Endpunktkategorien: nicht schwerwiegende / nicht schwere sowie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 2 UEs – Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▫ 6 UEs – Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ 3 UEs – Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	<p>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtraten der SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering <p>Endpunktkategorien: nicht schwerwiegende / nicht schwere sowie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 4 UEs – Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ 5 UEs – Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ 1 UE – Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
<p>a: In die spezifischen UEs gehen Endpunkte aus unterschiedlichen Endpunktkategorien ein. Für eine detaillierte Darstellung siehe Tabelle 34 in Anhang B.</p> <p>FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie einen Anhaltspunkt

für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) und Symptomatik (FKSI-DRS).

Bei den Nebenwirkungen wiegen sich die Vorteile und Nachteile von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib auf, sodass es insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ausschließlich für die gemeinsame Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil ableitet. Separate Angaben zum Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung) macht der pU nicht (siehe Abschnitt 2.7.1).

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab + Ipilimumab (Stand zum 13.11.2018)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 06.11.2018)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 13.11.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 12.02.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In der Tabelle 5 in Abschnitt 2.3.1.1 aufgeführte Studie wird für die Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der Studienpool für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab besteht aus der RCT CheckMate 214 (siehe Tabelle 5 in Abschnitt 2.3.1.1) und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Für die Fragestellung 2 werden aus dieser Studie die Ergebnisse der Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (Vorliegen von 3 bis 6 Risikofaktoren des IMDC) herangezogen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil als eine gemeinsame Patientenpopulation für seine Bewertung heranzieht und den Zusatznutzen ausschließlich für diese gemeinsame Patientenpopulation ableitet. Separate Angaben zum Zusatznutzen für die Teilpopulation der Fragestellungen 2 der vorliegenden Nutzenbewertung macht der pU nicht.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 in Abschnitt 2.3.1.2 beschreiben die Studie CheckMate 214, welche zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Das Studiendesign der Studie CheckMate 214 ist ebenfalls in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben. Die geplante Nachbeobachtungsdauer ist in Tabelle 8 für die einzelnen Endpunkte dargestellt.

Patientencharakteristika

Tabelle 19 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie	Nivolumab + Ipilimumab	Sunitinib
Charakteristika		
Kategorie		
CheckMate 214	N = 91	N = 89
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (9)	60 (11)
Geschlecht [w / m], %	25 / 75	35 / 65
Ethnie, n (%) ^a		
weiß	79 (86,8)	78 (87,6)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (2,2)	2 (2,2)
asiatisch	8 (8,8)	6 (6,7)
andere	1 (1,1)	3 (3,4)
Region		
USA	26 (28,6)	26 (29,2)
Kanada, Westeuropa, Nordeuropa	29 (31,9)	28 (31,5)
Rest der Welt	36 (39,6)	35 (39,3)
Karnofsky-Performance-Status, n (%)		
100	16 (17,6)	10 (11,2)
90	26 (28,6)	25 (28,1)
80	26 (28,6)	30 (33,7)
70	22 (24,2)	23 (25,8)
< 70	1 (1,1)	1 (1,1)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], n (%)		
< 1	80 (87,9)	77 (86,5)
≥ 1	11 (12,1)	12 (13,5)
Vorherige Nephrektomie, n (%)		
ja	57 (62,6)	57 (64,0)
nein	34 (37,4)	32 (36,0)
PD-L1-Status ^b , n (%)		
positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	20 (22,0) ^c	24 (27,0) ^c
negativ (< 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	60 (65,9) ^c	58 (65,2) ^c
nicht berichtet	11 (12,1)	7 (7,9)
Therapieabbruch, n (%) ^d	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (Fortsetzung)

<p>a: Im Nivolumab + Ipilimumab-Arm wird die Ethnie für 1 Patientin oder Patient nicht berichtet. b: Bestimmung anhand des Tests Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx c: Angaben beruhen auf eigener Berechnung d: Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegen keine Angaben vor. In der Gesamtpopulation der Studie, die auch Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil einschließt, haben im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 76,2 % und im Sunitinib-Arm 80,2 % der Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Abbruch waren Krankheitsprogression und nicht tolerierbare Toxizität. k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>
--

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil sind zwischen den Studienarmen hinreichend ausgewogen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ist männlich, im Mittel etwa 61 Jahre alt und hauptsächlich kaukasischer Abstammung. In beiden Studienarmen wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status von ≥ 80) auf.

Angaben zum Therapie- bzw. Studienabbruch liegen nicht vor.

Studienverlauf

Tabelle 20 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 20: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie	Nivolumab + Ipilimumab	Sunitinib
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CheckMate 214	N = 90 ^a	N = 87 ^a
Behandlungsdauer [Monate]		
Median ^b [Min; Max]	5,11 [0,0; 40,5]	3,55 [0,3; 35,5]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	20,80 [0,5; 40,5]	8,77 [1,2; 43,5]
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
a: Angaben des pU zu Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiten basieren auf der Safety-Population b: Kaplan-Meier-Schätzung; Behandlungsdauern von Patientinnen und Patienten, die zum Auswertungszeitpunkt noch die Studienmedikation erhielten, wurden zensiert. c: Der pU macht keine Angaben dazu, um welche Beobachtungsdauer es sich handelt. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um die für den Endpunkt Gesamtüberleben handelt. k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die mediane Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben bei der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil im Nivolumab + Ipilimumab-Arm ist mehr als doppelt so lang wie im Sunitinib-Arm. Dagegen fällt der Unterschied bei den Behandlungsdauern weniger stark aus. Es ist davon auszugehen, dass bei den Endpunkten, deren Beobachtungszeitpunkte an die Dauer der Therapie gekoppelt sind, die Beobachtungsdauern sich ebenfalls nicht stark unterscheiden. Im Nivolumab + Ipilimumab-Arm ist die auf Grundlage der Behandlungsdauer und der Nachbeobachtung geschätzte Beobachtungsdauer bei solchen Endpunkten etwa 23 % länger als im Sunitinib-Arm (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 in Abschnitt 2.3.1.2 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte sind in Abschnitt 2.3.2.1 dargestellt. Tabelle 12 in Abschnitt 2.3.2.1 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie CheckMate 214 Daten zur Verfügung stehen.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

In Abschnitt 2.3.2.2 sowie Tabelle 13 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte beschrieben.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 21, Tabelle 22 und Tabelle 23 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab bei erwachsenen nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A, die häufigen UEs in Anhang B dargestellt.

Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CheckMate 214					
Mortalität					
Gesamtüberleben	91	21,45 [15,08; 27,33] 58 (63,7)	89	9,72 [6,24; 14,32] 68 (76,4)	0,58 [0,41; 0,83]; 0,003
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	90	0,26 [0,16; 0,39] 90 (100,0)	87	0,23 [0,16; 0,30] 86 (98,9)	–
SUEs ^b	90	4,53 [2,92; 6,60] 60 (66,7)	87	4,24 [2,60; 6,28] 57 (65,5)	0,89 [0,62; 1,29]; 0,551
Abbruch wegen UEs ^c	90	n. e. 23 (25,6)	87	19,71 [15,21; n. b.] 25 (28,7)	0,73 [0,41; 1,29]; 0,272
schwere UE (CTCAE- Grad 3–4) ^b	90	71 (78,9)	87	76 (87,4)	RR: 0,90 [0,79; 1,03]; 0,142 ^d
immunvermittelte UEs	keine verwendbare Daten ^e				
<p>a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1 bis 2, 3 bis 6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS b: 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung c: 30 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung d: Eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]). Zur Begründung für das Heranziehen von RR siehe Abschnitt 2.7.4.3. e: keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IVRS: Informationen aus dem Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab			Sunitinib			Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	
CheckMate 214							
Morbidity							
Symptomatik (FKSI-DRS) ^c	80	27,80 (5,19)	3,52 (1,36)	76	26,72 (5,79)	2,70 (1,37)	0,82 [-0,30; 1,94]; 0,149
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	78	63,38 (24,43)	15,02 (7,32)	74	58,98 (25,96)	13,71 (7,35)	1,31 [-3,58; 6,20]; 0,598
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-G (Gesamtscore) ^c	80	76,15 (17,37)	6,53 (3,57)	77	72,67 (15,96)	4,54 (3,59)	2,00 [-1,74; 5,73]; 0,293
FACT-G Subskalen ^c (ergänzend dargestellt)							
physisches Wohlbefinden	80	20,68 (5,55)	2,96 (1,42)	77	20,44 (5,39)	0,72 (1,42)	2,24 [0,99; 3,49]
emotionales Wohlbefinden	80	17,23 (4,58)	1,08 (1,11)	77	16,06 (4,65)	0,98 (1,12)	0,10 [-0,85; 1,05]
funktionales Wohlbefinden	80	15,52 (7,31)	2,84 (1,51)	77	14,00 (7,03)	2,07 (1,52)	0,77 [-0,70; 2,25]
soziales Wohlbefinden	80	22,71 (3,97)	1,08 (1,28)	77	22,16 (5,26)	1,90 (1,28)	-0,82 [-1,90; 0,26]
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: MW und SE (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM c: Eine positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 23: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
spezifische UEs					
Stomatitis (PT, UE)	90	2 (2,2)	87	15 (17,2)	0,13 [0,03; 0,55]; < 0,001
Fieber (PT, UE)	90	26 (28,9)	87	9 (10,3)	2,79 [1,39; 5,61]; 0,002
Schleimhautentzündung (PT, UE)	90	1 (1,1)	87	25 (28,7)	0,04 [0,01; 0,28]; < 0,001
Epistaxis (PT, UE)	90	1 (1,1)	87	9 (10,3)	0,11 [0,01; 0,83]; 0,008
Pruritus (PT, UE)	90	22 (24,4)	87	7 (8,0)	3,04 [1,37; 6,75]; 0,003
palmar-plantares Erythroderma (PT, schweres UE [Grad 3–4])	90	0 (0)	87	7 (8,0)	^{-b} ; 0,007
Geschmacksstörung (PT, UE)	90	7 (7,8)	87	24 (27,6)	0,28 [0,13; 0,62]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	90	8 (8,9)	87	17 (19,5)	0,45 [0,21; 0,999]; 0,044
Hypothyreose (PT, UE)	90	5 (5,6)	87	16 (18,4)	0,30 [0,12; 0,79]; 0,009
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE)	90	9 (10,0)	87	2 (2,3)	^{-b} ; 0,036
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	90	7 (7,8)	87	17 (19,5)	0,40 [0,17; 0,91]; 0,024
Thrombozytopenie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	90	0 (0)	87	7 (8,0)	^{-b} ; 0,007
a: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]); im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet					
b: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Der pU leitet den Zusatznutzen ausschließlich für die gemeinsame Population der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ab und macht keine separaten Angaben zum Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung). Daher entfällt im Folgenden die Kommentierung zu Übereinstimmungen bzw. Abweichungen im Vergleich zur Einschätzung des Zusatznutzens des pU.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Symptomatik (FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) wird die Mittelwertdifferenz (MD) aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS wird die MD aus einem MMRM herangezogen. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) wird die MD aus einem MMRM herangezogen. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) wird nicht die Überlebenszeitanalyse, sondern das relative Risiko als Effektmaß herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3). Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für die spezifischen UEs (UEs, SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4]) wird nicht die Überlebenszeitanalyse, sondern das relative Risiko als Effektmaß herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Für die Endpunkte Stomatitis, Schleimhautentzündung, Epistaxis, palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom, Geschmacksstörung, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Thrombozytopenie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Bei den Endpunkten Fieber, Pruritus und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Behandlungsarmen zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib vor. Daraus ergibt sich für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende in der Studie CheckMate 214 präspezifizierte Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (USA vs. Kanada, Westeuropa, Nordeuropa vs. Rest der Welt)

Des Weiteren wurde in der Studie CheckMate 214 das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß IMDC-Score untersucht. Da die vorliegende Bewertung bereits getrennt für die Patientenpopulationen gemäß dem Risikoprofil nach IMDC-Score erfolgt (Fragestellung 1: intermediäres Risikoprofil und Fragestellung 2: ungünstiges Risikoprofil) wird dieses Merkmal nicht zusätzlich mittels Subgruppenanalysen betrachtet.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Da diese Kriterien für keinen der eingeschlossenen Endpunkte zutreffen, entfällt eine Betrachtung von Subgruppenanalysen.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2)

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 21,5 vs. 9,7 Monate HR: 0,58 [0,41; 0,83] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Symptomatik (FKSI-DRS)	mittlere Änderungen: 3,5 vs. 2,7 MD: 0,82 [-0,30; 1,94] p = 0,149	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mittlere Änderungen: 15,0 vs. 13,7 MD: 1,31 [-3,58; 6,20] p = 0,598	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-G (Gesamtscore)	mittlere Änderungen: 6,5 vs. 4,5 MD: 2,00 [-1,74; 5,73]; p = 0,293	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 4,5 vs. 4,2 Monate HR: 0,89 [0,62; 1,29] p = 0,551	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	78,9 % vs. 87,4 % RR: 0,90 [0,79; 1,03] p = 0,142	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. 19,7 Monate HR: 0,73 [0,41; 1,29]; p = 0,272	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Stomatitis	2,2 % vs. 17,2 % RR: 0,13 [0,03; 0,55]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Fieber	28,9 % vs. 10,3 % RR: 2,79 [1,39; 5,61] RR ^c : 0,36 [0,18; 0,72] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schleimhautentzündung	1,1 % vs. 28,7 % RR: 0,04 [0,01; 0,28]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Epistaxis	1,1 % vs. 10,3 % RR: 0,11 [0,01; 0,83]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Pruritus	24,4 % vs. 8,0 % RR: 3,04 [1,37; 6,75] RR ^c : 0,33 [0,15; 0,73] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	0,0 % vs. 8 % RR: - ^d p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Geschmacksstörung	7,8 % vs. 27,6 % RR: 0,28 [0,13; 0,62]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8,9 % vs. 19,5 % RR: 0,45 [0,21; 0,999]; p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,0 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Hypothyreose	5,6 % vs. 18,4 % RR: 0,30 [0,12; 0,79]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 % vs. 2,3 % RR: - ^d p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7,8 % vs. 19,5 % RR: 0,40 [0,17; 0,91] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,0 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Thrombozytopenie	0 % vs. 8 % RR: - ^d p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungs- methoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FKSII-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Tabelle 25 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	-
Endpunktkategorien: nicht schwerwiegende / nicht schwere sowie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^a spezifische UEs: ■ Stomatitis: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Schleimhautentzündung: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Epistaxis: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ■ palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ■ Geschmacksstörung: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ■ Hypothyreose: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ■ Thrombozytopenie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar	Endpunktkategorien: nicht schwerwiegende / nicht schwere sowie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^a spezifische UEs: ■ Fieber: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Pruritus: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
a: In die spezifischen UEs gehen Endpunkte aus unterschiedlichen Endpunktkategorien ein. Für eine detaillierte Darstellung siehe Tabelle 34 in Anhang B. UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis bzw. Anhaltspunkt) für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Darüber hinaus zeigt sich bei einer Reihe von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Schweregraden jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf der Negativseite liegt für 3 Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Sunitinib vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ausschließlich für die gemeinsame Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil ableitet. Separate Angaben zum Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung) macht der pU nicht (siehe Abschnitt 2.7.1).

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 26 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 26: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: In der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie CheckMate 214 wurden keine Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Stadium III nach AJCC, Hirnmetastasen oder Karnofsky-Status < 70 % untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die die oben beschriebenen Charakteristika aufweisen.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab program: protocols CA209; core safety statistical analysis plan for multiple indications; version 5 [unveröffentlicht].

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, advanced or metastatic renal cell carcinoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001750-42.

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.10.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02231749>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, advanced or metastatic renal cell carcinoma: study CA209214; statistical analysis plan; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2016.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, advanced or metastatic renal cell carcinoma: study CA209214; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214, checkpoint pathway and nivolumab clinical trial evaluation 214): study CA209214; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214, checkpoint pathway and nivolumab clinical trial evaluation 214): study CA209214; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 297-310.

Goekbuget N. Randomized phase-II study of nivolumab plus ipilimumab vs. standard of care in untreated and advanced non-clear cell RCC (SUNIFORECAST) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.03.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075423>.

Goethe University Frankfurt. A phase 2, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus standard of care in subjects with previously untreated and advanced (unresectable or metastatic) non-clear cell renal cell carcinoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000706-12.

Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277-1290.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

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

Der pU betrachtet die beiden Patientenpopulationen mit intermediärem (Fragestellung 1) und ungünstigem (Fragestellung 2) Risikoprofil abweichend vom G-BA als eine gemeinsame Patientenpopulation (siehe Abschnitt 2.7.2 der vorliegenden Nutzenbewertung). Für diese leitet der pU die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie ab:

- Sunitinib oder
- Pazopanib (für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) oder
- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a (für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) oder
- Temsirolimus (für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Trotz der vom pU vorgenommenen gemeinsamen Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil stimmt die Vergleichstherapie des pU mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA überein. Dies ergibt sich daraus, dass der pU entsprechend der Festlegung des G-BA Pazopanib und Bevacizumab ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil, Temsirolimus ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil und Sunitinib für beide Patientenpopulationen als Vergleichstherapie ansieht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die Patientenpopulation mit intermediärem Risikoprofil und die Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil in 2 separaten Fragestellungen gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil:

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

Für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil:

- Temsirolimus oder
- Sunitinib

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab + Ipilimumab in der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil. Der pU spezifiziert, dass es sich um Patientinnen und Patienten handelt, für die keine operative Therapie in kurativer Intention möglich ist und daher eine erste systemische Therapie indiziert ist.

Zudem weist der pU in seinen Ausführungen zur Fragestellung darauf hin, dass er abweichend vom G-BA beabsichtigt, eine gemeinsame Betrachtung der Patientenpopulation mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil durchzuführen (siehe auch Abschnitt 2.7.1).

Die Fragestellung des pU ist mit Ausnahme der gemeinsamen Betrachtung der beiden Patientengruppen mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil sachgerecht. Dies wird im Folgenden erläutert.

Gemeinsame Betrachtung der Patientengruppen mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil

In seiner Begründung für die gemeinsame Betrachtung der Teilpopulationen bezieht sich der pU konkret auf die von ihm vorgelegte Studie CheckMate 214. In dieser werde Nivolumab + Ipilimumab mit Sunitinib verglichen, das als Vergleichstherapie für beide Patientenpopulationen gleichermaßen zweckmäßig sei.

Der pU beschreibt zwar, dass Patientinnen und Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschiedliche Prognosen im Hinblick auf das Gesamtüberleben aufweisen. Dies spricht aus Sicht des pU jedoch nicht gegen eine gemeinsame Betrachtung der Risikogruppen. Der pU verweist hierzu auf die Ergebnisse der Studie CheckMate 214, in der unter der Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab in beiden Risikogruppen gleichgerichtete Effekte mit vergleichbaren Effektstärken aufgetreten seien. Auch zeige sich für das Merkmal IMDC-Prognosescore keine Effektmodifikation für die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil. Zudem führt der pU die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) [8,9] an, in der auf Grundlage der Studie CheckMate 214 gemeinsame Empfehlungen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil ausgesprochen würden. Aus der Sicht des pU bietet die getrennte Darstellung nach Risikogruppen keine Mehrinformation, sondern schwächt die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz.

Eine fehlende Effektmodifikation durch das Merkmal IMDC-Prognosescore oder Vergleichbarkeit der Effekte sind keine validen Argumente gegen die inhaltliche Trennung der Teilpopulationen nach Risikoprofil gemäß IMDC-Prognosescore. Die unterschiedlichen

klinischen Therapiesituationen der beiden Teilpopulationen werden beispielsweise an den unterschiedlichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (neben Sunitinib) des G-BA deutlich (siehe Abschnitt 2.2). Auch die vom pU als Argument für die gemeinsamen Betrachtung der Teilpopulationen zitierte EAU-Leitlinie [8,9] macht teilweise differenzierte Empfehlungen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil. So empfiehlt diese Leitlinie Pazopanib beispielsweise explizit für Patientinnen und Patienten mit intermediärem und nicht für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Dem Argument der geschwächten Aussagekraft der vorgelegten Evidenz durch eine getrennte Darstellung ist entgegenzusetzen, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung auch bei separater Betrachtung der Patientenpopulationen für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils ein Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit eines Hinweises ausgesprochen wurde (siehe Tabelle 17 und Tabelle 24). Die Einschätzung zur Aussagesicherheit (aus Basis der separaten Betrachtung der Patientenpopulationen) entspricht somit der Einschätzung des pU (aus Basis der gemeinsamen Betrachtung der Patientenpopulationen).

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab getrennt für die beiden Patientenpopulationen mit intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1) und ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2). Dies ist möglich, da der pU in Modul 4 J neben den von ihm primär herangezogenen Auswertungen einer gemeinsamen Betrachtung beider Populationen ergänzend auch separate Auswertungen für die Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung darstellt.

Einschlusskriterien

Intervention

Hinsichtlich der Intervention führt der pU an, dass neben der zulassungskonformen Dosierung von Nivolumab und Ipilimumab, für die Nivolumab-Monotherapie-Phase auch die körperlsgewichtsabhängige Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen berücksichtigt wird. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass diese Abweichung im Dosierungsschema von Nivolumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Vergleichstherapie

Der pU nennt als Einschlusskriterium für die gesamte Patientenpopulation (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) sämtliche vom G-BA genannten Alternativen als Vergleichstherapie ohne die Gabe von Pazopanib und Bevacizumab ausschließlich auf die Patientenpopulation mit intermediärem Risikoprofil und von Temeirolimus ausschließlich auf die Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil einzuschränken.

Das Vorgehen ist nicht sachgerecht, hat aber keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 J (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.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis 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 RCTs 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 RCTs durch.

Die Suche des pU im EU Clinical Trials Register ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat in der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register zusammengesetzte Suchbegriffe zum Teil ohne Klammern dargestellt, wodurch diese nicht als zusammengesetzte Suchbegriffe bzw. Phrasen vom System erkannt werden. Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solchen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 J (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst für beide Fragestellungen die RCT CheckMate 214. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens Nivolumab + Ipilimumab geeignet und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.3.1.1).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 J (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Erläuterungen zum Studiendesign der eingeschlossenen Studie CheckMate 214 finden sich in Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Bewertung.

Population

Patientenpopulation mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil

In die Studie CheckMate 214 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Die Festlegung vordefinierter Kriterien sollte in der Studie jedoch eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil von denjenigen mit einem günstigen Risikoprofil ermöglichen (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Auch in Modul 4 J stellt der pU die gemeinsame Betrachtung der Patientengruppe mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil als die primär relevante Patientenpopulation dar (siehe Abschnitt 2.7.2). Allerdings stellt der pU in Modul 4 J ergänzend die separaten Ergebnisse der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 dar.

Aus den Angaben in Modul 4 J geht hervor, dass der pU die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den beiden Patientenpopulationen basierend auf dem Vorliegen von IMDC-Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Randomisierung vorgenommen hat (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Die vom pU dargestellten Ergebnisse der beiden Patientenpopulationen werden daher für die Ableitung des jeweiligen Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab für Fragestellung 1 bzw. 2 herangezogen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung getrennt für die Population der Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Fragestellung 1)

und ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) basierend auf den vom pU in Modul 4 J hierzu ergänzend dargestellten separaten Analysen.

Zielpopulation in der Studie CheckMate 214 nicht vollständig erfasst

Es ist anzumerken, dass durch die in der Studie CheckMate 214 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung nicht vollständig umfasst ist. Dies betrifft unterschiedliche Punkte, die im Folgenden beschrieben werden.

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

In die Studie CheckMate 214 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Der pU beschreibt, dass der Wirkmechanismus von Nivolumab + Ipilimumab unabhängig von der Histologie der Erkrankung sei. Jedoch nennt der pU keine Gründe für den fehlenden Einschluss dieser Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom in die Studie CheckMate 214.

Sowohl Nivolumab + Ipilimumab als auch Sunitinib [3,4,10] sind auch für Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom zugelassen. Solche Patientinnen und Patienten wurden jedoch in der Studie CheckMate 214 nicht untersucht und es liegen keine Daten zur Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenkarzinom auf Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenkarzinom vor. Daher können keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom getroffen werden.

Fortgeschrittenes Stadium

Der pU weist darauf hin, dass es vereinzelt Patientinnen und Patienten geben kann, deren Erkrankung nach den UICC-Kriterien (entspricht bei Nierenzellkarzinom weitgehend den AJCC-Kriterien) zwar dem Stadium III zuzuordnen sind, deren Erkrankung jedoch im klinisch-therapeutischen Sinne bereits als fortgeschritten einzustufen sei. Diese Patientinnen und Patienten wurden in die Studie CheckMate 214 nicht eingeschlossen. Da davon auszugehen ist, dass dies nur sehr wenige Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet betrifft, ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die vorliegende Bewertung.

Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen waren in der Studie CheckMate 214 von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Der pU diskutiert diesen Punkt nicht in Modul 4 J. Daten zur Übertragbarkeit der Ergebnisse legt der pU ebenfalls nicht vor. Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab können für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen daher nicht getroffen werden.

Karnofsky-Status

In der Studie war zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil eine Reihe von Risikofaktoren entsprechend dem IMDC-Score

definiert. Abweichend vom IMDC-Score wurde ein Karnofsky-Status von genau 70 % als Risikofaktor definiert. Im IMDC-Score wird ein Karnofsky-Status < 80 % als Risikofaktor definiert. Dieser schließt zwar auch den Karnofsky-Status = 70 %, jedoch darüber hinaus auch Patientinnen und Patienten mit Karnofsky-Status < 70 % ein. Durch diese Abweichung der Definition würde bei Patientinnen und Patienten in der Studie mit einem Karnofsky-Status > 70 % bis < 80 %, anders als nach IMDC, der Karnofsky-Status nicht als Risikofaktor zählen. Diese Abweichung hat jedoch keine Konsequenz für die Bewertung, da die Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1: 90,7 % bzw. 91,8 %; Fragestellung 2: 74,8 % bzw. 73 %) bei Studieneinschluss einen Karnofsky-Status \geq 80 % aufwies. Patientinnen und Patienten mit einem weniger guten Allgemeinzustand wurden in die Studie nicht eingeschlossen. Für solche Patientinnen können in der vorliegenden Nutzenbewertung daher keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 J die Ergebnisse der Studie CheckMate 214 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Er begründet diese Einschätzung damit, dass die Studie in Deutschland und anderen westlichen Industrieländern durchgeführt wurden. Des Weiteren sieht der pU die demografischen Charakteristika der Studienpopulation mit denen deutscher Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als vergleichbar an. Der pU verweist hierzu auf ein klinisches Register für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, aus dem im Rahmen einer Zwischenanalyse zur Erfassung der Wirksamkeit von Erstlinienbehandlungen die Patientencharakteristika zu Beginn der 1. Therapielinie erfasst wurden [11].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 J Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die vom pU eingeschlossene Studie CheckMate 214 vollständig und nachvollziehbar beschrieben.

Im Rahmen der Studie CheckMate 214 waren 2 Interimsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Diese sollten nach 370 bzw. 479 Todesfällen durchgeführt werden. Abweichend von allen Angaben in Studienunterlagen werden im Studienbericht 330 Todesfälle als Anzahl erwarteter Ereignisse für die erste Interimsanalyse angegeben. Diese Angabe ist inkonsistent, daher wird davon ausgegangen, dass 370 Todesfälle bei der Fallzahlplanung festgelegt wurden. Es bleibt unklar, warum von diesem Vorgehen abgewichen wurde und die entsprechenden Analysen zu früheren Zeitpunkten (nach 330 bzw. 409 Todesfällen) erstellt wurden. Obwohl die durchgeführten Interimsanalysen zeitlich nicht den geplanten entsprechen, ist nicht davon auszugehen, dass dies eine maßgebliche Auswirkung auf die Effektschätzungen hat. Damit ist die Einschätzung des pU, welcher ein niedriges Verzerrungspotenzial angibt, sachgerecht. Das offene Studiendesign der Studie wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Behandlungswechsel der Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm auf Nivolumab + Ipilimumab

Laut den Studienunterlagen war es ab Amendment 14 (November 2017) für Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm, die kein Sunitinib mehr erhalten, möglich einen Wechsel zu Nivolumab + Ipilimumab durchzuführen. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Behandlungswechsel keine maßgebliche Auswirkung auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben hat. Diese Einschätzung wird wie folgt begründet.

Zum einen wurde die Änderung des Studienprotokolls (Amendment 14) erst im fortgeschrittenen Studienverlauf vorgenommen. Somit schließen die Ergebnisse zum vorliegenden Datenschnitt etwa 3 Jahre Studienlaufzeit vor der Erlaubnis des Behandlungswechsels und etwa 10 Monaten Studienlaufzeit danach ein.

Zum anderen waren zum Zeitpunkt der Änderung des Studienprotokolls im Sunitinib-Arm bereits 44,5 % der Patientinnen und Patienten verstorben. Die in der Studie verbleibende Patientinnen und Patienten (55,5 %) konnten den Behandlungswechsel wahrnehmen, wenn sie zu diesem Zeitpunkt nicht mehr mit Sunitinib behandelt wurden und noch keine weitere Folgetherapie erhalten haben. Der pU legt keine Angaben dazu vor wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich die Möglichkeit des Therapiewechsels wahrgenommen haben.

Des Weiteren sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben über mehrere Datenschnitte, vor und nach der Erlaubnis des Behandlungswechsels, vergleichbar und werden als robust eingestuft. Eine Auswirkung des Behandlungswechsels der Patientinnen und Patienten in Sunitinib-Arm auf Nivolumab + Ipilimumab wird daher nicht als relevant angesehen.

- Zusammengefasste Population (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil):
 - Datenschnitt 07.08.2017: HR: 0,63 [0,44; 0,89] – Behandlungswechsel nicht erlaubt
 - Datenschnitt 01.03.2018: HR: 0,66 [0,54; 0,81] – Behandlungswechsel seit 3 Monaten möglich

- Datenschnitt 06.08.2018: HR: 0,66 [0,54; 0,80] – Behandlungswechsel seit etwa 10 Monaten möglich

Die Robustheit der Effektschätzung zeigt sich (trotz etwas abweichender Auswertungsmethodik bei den jeweiligen Datenschnitten bzw. Datenquellen) auch bei einzelnen relevanten Teilpopulationen:

- Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil
 - Datenschnitt 07.08.2017: HR: 0,66 [0,50; 0,87] – Behandlungswechsel nicht erlaubt
 - Datenschnitt 06.08.2018: HR: 0,70 [0,55; 0,88] – Behandlungswechsel seit etwa 10 Monaten möglich
- Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil
 - Datenschnitt 07.08.2017: HR: 0,57 [0,39; 0,82] – Behandlungswechsel nicht erlaubt
 - Datenschnitt 06.08.2018: HR: 0,58 [0,41; 0,83] – Behandlungswechsel seit etwa 10 Monaten möglich

Grundsätzlich kann sich ein Behandlungswechsel auch auf andere Ergebnisse zu Endpunkten der Studie auswirken. Auch für andere Endpunkte ist maßgeblich, wie oben für Gesamtüberleben beschrieben, dass der Wechsel von Sunitinib auf Nivolumab + Ipilimumab erst im fortgeschrittenen Verlauf der Studie und nach dem Versterben von einem relevanten Anteil von Patientinnen und Patienten möglich war. Bei Endpunkten, deren Nachbeobachtungsdauer an die Behandlung mit randomisierter Studienintervention gekoppelt ist, kommt hinzu, dass Patientinnen und Patienten in Sunitinib-Arm nach dem Behandlungswechsel eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab höchstens während eines Teils der Nachbeobachtungsdauer erhalten haben. Daher wird die Auswirkung des Behandlungswechsels der Patientinnen und Patienten in Sunitinib-Arm auf Nivolumab + Ipilimumab bei diesen Endpunkten nicht als maßgeblich angesehen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), welcher wie das Gesamtüberleben bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Lost to Follow-up erhoben wurde, kann die Robustheit der Ergebnisse nicht geprüft werden, da zu diesem Endpunkt keine geeigneten Daten zu früheren Datenschnitten vorliegen. Daher wird für diesen Endpunkt die vorhandene Möglichkeit zum Behandlungswechsel von Sunitinib auf Nivolumab + Ipilimumab bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Mortalität

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig. Trotz der vorliegenden Möglichkeit zum Behandlungswechsels ist aus oben genannten Gründen die Bewertung des Verzerrungspotenzials des pU als niedrig sachgerecht.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-G) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) als hoch. Als Gründe benennt er die fehlende Verblindung bei potenziell subjektiver Endpunkterhebung, sowie den sinkenden Rücklauf von Fragebogen, der nicht allein durch Tod zu erklären ist. Diese Einschätzung ist sachgerecht. Zusätzlich kann beim Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) die vorhandene Möglichkeit zum Behandlungswechsel der Patientinnen und Patienten in Sunitinib-Arm auf Nivolumab + Ipilimumab zum hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Nebenwirkungen

Das Verzerrungspotenzial bei den Ergebnissen zum Endpunkt SUE bewertet der pU aufgrund von potenziell informativer Zensierung als hoch. Da der pU keine genaueren Angaben zu den Abbruchgründen für die betrachteten Teilpopulationen und den gelieferten Datenschnitt vorlegt, wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in der vorliegenden Bewertung ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE schätzt der pU das Verzerrungspotenzial wegen der potenziell informativen Zensierung und wegen des offenen Studiendesigns ebenfalls als hoch ein. Die Einschätzung bezüglich des Verzerrungspotenzials ist sachgerecht.

Für die Ergebnisse des Endpunkts schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) stuft der pU das Verzerrungspotenzial als hoch ein. Diese Einstufung ist sachgerecht. Abweichend vom Vorgehen des pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch aufgrund der inadäquaten Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) das relative Risiko als Effektmaß herangezogen. Dieses wird durch eigene Berechnungen ermittelt. Die Ergebnisse sind allerdings potenziell hoch verzerrt. Dies beruht auf den Unterschieden in den medianen Behandlungsdauern zwischen den beiden Studienarmen bei Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil (7,9 vs. 6,7 Monate) bzw. ungünstigem Risikoprofil (5,1 vs. 3,6 Monate). Bei einer Schätzung der Beobachtungsdauer durch die Behandlungsdauer zuzüglich 100 Tage Nachbeobachtung ergibt sich ein Verhältnis der Beobachtungsdauern der beiden Studienarme von jeweils 90 % bzw. 81 %. Weiterhin könnten die Abbruchgründe potenziell informativ sein.

Über die vom pU herangezogenen Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die spezifischen UEs für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für diese Endpunkte wurden eigene Berechnungen von Effektschätzern durchgeführt, da der pU für diese Endpunkte lediglich Inzidenzen vorlegt. Dabei wurde das relative Risiko als Effektmaß herangezogen. Wie bereits für die Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) beschrieben sind die Ergebnisse potenziell hoch verzerrt. Dies beruht auf den Unterschieden in den medianen Behandlungsdauern zwischen den beiden Studienarmen. Auch könnten die Abbruchgründe potenziell informativ sein. Bei nicht schweren oder nicht schwerwiegenden spezifischen UEs stellt das offene Studiendesign einen zusätzlichen verzerrenden Aspekt dar.

Aufgrund der Größe der Effekte bei den Endpunkten palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4]), endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [Grad 3–4]) und Hypertonie (PT, schweres UE [Grad 3–4]) bei Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil (siehe Tabelle 34) wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer Herabstufung der Ergebnissicherheit abgesehen.

Für die UE-Endpunkte liegen keine entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven vor. Diese sind jedoch für eine Bewertung des Verzerrungspotenzials hilfreich.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 J (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 J (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen und indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 J (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 J in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der Methodik der eingesetzten Sensitivitätsanalysen und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Diese Methodik ist sachgerecht, die Auswahl der Faktoren ist adäquat.

Zudem beschreibt der pU im selben Abschnitt die von ihm durchgeführten Zusatzanalysen zu den Endpunkten PFS und ORR. Zusätzlich führt der pU Sensitivitätsanalysen zu UEs durch, die Ereignisse, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, einschließen und zu UEs mit kausalem Zusammenhang zur Medikation. Des Weiteren beschreibt der pU seine Zusatzanalysen für spezifische und immunvermittelte UEs, für die er lediglich Inzidenzen vorlegt. Da diese Endpunkte bzw. Operationalisierungen für die Nutzenbewertung nicht relevant sind und nicht herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2), erfolgt keine Kommentierung der entsprechenden Analysen.

Bei den weiteren vom pU beschriebenen Zusatzanalysen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit SUE und bestmöglichem Ansprechen bei Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch wegen UE handelt es sich nicht um die Untersuchung von methodischen Faktoren, sondern um die Betrachtung verschiedener Teilpopulationen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Auf eine Kommentierung der Methodik der oben genannten Zusatzanalysen wird daher verzichtet.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie CheckMate 214 war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.

Zusätzlich zu den Daten zum Gesamtüberleben stellt der pU Analysen zum progressionsfreien Überleben (PFS) und der objektiven Ansprechrates (ORR) dar, um den Endpunkt Mortalität umfassend darzustellen. Er stützt darauf zwar nicht seine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität, weist bei der Beschreibung des Zusatznutzens aber ergänzend auf die Ergebnisse dieser Endpunkte hin, die die Robustheit des Effektes beim Gesamtüberleben bestätigen sollen. Die beiden Endpunkte basieren auf radiologischen Verfahren unter Verwendung der response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien (Version 1.1). Die Beurteilung der Progression erfolgt daher maßgeblich über bildgebende Verfahren und der Bestätigung durch den Prüfarzt und nicht über von der Patientin oder dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Die Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Morbidität

- Symptomatik (FKSI-DRS): eingeschlossen

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem 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 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Der pU stellt als primäre Analyse die MMRM-Auswertung zur Änderung der krankheitsbedingten Symptome über den Studienverlauf dar. Zusätzlich legt er als Sensitivitätsanalysen die Änderung krankheitsbezogener Symptome als Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 2 bzw. 3 Punkte dar sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung der krankheitsbedingten Symptome dar. In die Analysen sind nur diejenigen Fragebogen eingegangen, in denen $\geq 80\%$ der Fragen beantwortet worden waren.

Die Responsekriterien für FKSI-DRS waren in der Studie CheckMate 214 nicht a priori definiert. Daher wird in der vorliegenden Bewertung in Übereinstimmung mit dem pU die Auswertung von Mittelwertdifferenzen herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie CheckMate 214 über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und

Patienten die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [12].

Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Als Auswertung legt der pU zum einen eine a priori geplante MMRM-Analyse zur mittleren Änderung im Studienverlauf vor. Zum anderen stellt der pU als Sensitivitätsanalyse post hoc durchgeführte Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung des Gesundheitszustands gemäß der EQ-5D VAS vor. Als Minimal important Difference (MID) legt er eine Veränderung von 7 oder 10 Punkten fest und verweist dabei auf Pickard 2007 [13]. Die Untersuchung von Pickard 2007 ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für die EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefere Diskussion dazu ist der Nutzenbewertung A18-33 [14] zu entnehmen). Die präsentierten Responderanalysen zu den MID's von 7 oder 10 Punkten sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen zum EQ-5D VAS herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – General [FACT-G]): eingeschlossen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des generischen Fragebogens FACT-G erfasst. FACT-G umfasst 27 Fragen, die 4 Subskalen zugeordnet sind:

- physisches Wohlbefinden (PWB),
- funktionales Wohlbefinden (FWB),
- soziales / familiäres Wohlbefinden (SWB) und
- emotionales Wohlbefinden (EWB)

Höhere Werte bedeuten eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der pU legt neben Analysen des FACT-G-Gesamtscores, der sich aus der Summe der Scores der 4 Subskalen zusammensetzt, auch die Scores zu den einzelnen Subskalen vor. Der pU leitet den Zusatznutzen anhand von mittleren Differenzen des Gesamtscores und der Subskalen ab.

Zusätzlich legt der pU zum einen Ereigniszeitanalysen bis zur bestätigten Verschlechterung, definiert als Verringerung des Gesamtscores um jeweils mindestens 5 bzw. 8 Punkte und der Subskalen um mindestens 2 bzw. 3 Punkte und zum anderen Analysen zum zeitlichen Verlauf der Änderung des FACT-G-Gesamtscores und der Subskalen vor.

Die mittels FACT-G gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als patientenrelevant angesehen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch ausschließlich der FACT-G-Gesamtscore für die Ableitung eines Zusatznutzen verwendet, da dieser die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend abbildet. Die vom pU

betrachteten Responderanalysen des FACT-G sowie entsprechende Responderkriterien waren in der Studie CheckMate 214 nicht prädefiniert. Daher wird in der vorliegenden Bewertung die Auswertung von mittleren Differenzen entsprechend dem Vorgehen des pU zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

- FKSI-15 und FKSI-19: nicht eingeschlossen

Die Fragebogen FKSI-15 und FKSI-19 ordnet der pU der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu und zitiert dazu eine Reihe von Quellen [15-17].

Bei dem FKSI-15 handelt es sich um einen aus 15 Fragen bestehenden krankheitsspezifischen Fragebogen, der auch die 9 Fragen des FKSI-DRS umfasst. Die 6 Fragen, die der FKSI-15 zusätzlich zu den 9 Symptomfragen des FKSI-DRS enthält, sind nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Auch die Entwickler hatten den FKSI-15 nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet [15]. Da die zusätzlichen Fragen des FKSI-15 jedoch auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden können, wird ausschließlich der FKSI-DRS zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [18]. Die Auswertung des FKSI-15 war in der Studie CheckMate 214 zudem nicht präspezifiziert.

Bei dem FKSI-19 handelt es sich um eine um 4 Fragen erweiterte Version des FKSI-15. Anhand welcher Kriterien die 4 neu aufgenommenen Fragen ausgewählt wurden ist nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items wurde nicht untersucht [16]. Auch der FKSI-19 ist nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität über den FACT-G abgebildet (siehe oben die Kommentierung zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität [FACT-G]).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden weder der FKSI-15 noch der FKSI-19, sondern ausschließlich der FKSI-DRS zur Erfassung der Symptomatik herangezogen.

- EQ-5D-Indexwert: nicht eingeschlossen

Neben der oben beschriebenen VAS enthält der EQ-5D 5 Fragen zu verschiedenen Domänen des aktuellen Gesundheitszustands mit jeweils 3 Antwortkategorien. Der EQ-5D Indexwert wurde nur in der Studie CheckMate 214 mittels Fragebogen EQ-5D-3L erhoben. Dabei wurde der Indexwert nicht anhand von Patientinnen und Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt [19]. Der Summenscore kann nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Der EQ-5D-Indexwert wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Der pU selber stellt die Ergebnisse ergänzend dar, zieht sie aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Zusätzlich legt der pU Responderanalysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 0,08 Punkte dar und referenziert Literatur zur Begründung des verwendeten Responsekriteriums [13]. Des Weiteren präsentiert der pU den zeitlichen Verlauf der Änderung des EQ-5D-Indexwerts. Da der Fragebogen aus oben genannten Gründen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden die zusätzlichen Analysen nicht weiter kommentiert.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU stellt Ereigniszeitanalysen für die SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) für den Zeitraum bis 100 Tage nach Beendigung der Behandlung bzw. für Abbruch wegen UEs bis 30 Tage danach.

Nach Angaben des pU wurden bei den Ergebnissen zu diesen Endpunkten alle UEs unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation berücksichtigt. Die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Der pU schließt zu diesem Zweck eine Reihe von PTs aus der System Organ Class (SOC) „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ des Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) aus der Analyse aus. Dieses Vorgehen des pU ist sachgerecht. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen ohne Erfassung der Progression herangezogen.

Den Endpunkt der schweren UEs operationalisiert der pU als schwere UEs mit einem CTCAE-Grad 3–4. Den Zusatznutzen leitet der pU auf Grundlage der Ereigniszeitanalysen ab.

In den Ereigniszeitanalysen des pU wurde für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt. Das bedeutet beispielsweise, dass für Patientinnen und Patienten, die zunächst ein UE vom CTCAE-Grad 3 und später ein UE vom CTCAE-Grad 4 erlitten haben, der Zeitpunkt des 2. Ereignisses in die Analyse eingeht. Einzige Ausnahme bildeten Patientinnen und Patienten, bei denen ein UE mit dem CTCAE-Grad 5 auftrat. Lag zuvor für dieses UE ein CTCAE-Grad 3 oder 4 vor, so wurde diese Patientin/dieser Patient als Patientin/Patient mit UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UEs vom CTCAE-Grad 1 oder 2 und das UE mit CTCAE-Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit CTCAE-Grad 3–4 klassifiziert.

Eine solche Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen. So geht in einen Studienarm, in dem sich schwere UEs mit CTCAE-Grad 3 im Studienverlauf verschlechtern und den CTCAE-Grad 4 erreichen, die Information in die Auswertung nicht ein, dass die Patientinnen und Patienten bereits zu einem früheren Zeitpunkt schwere UEs (nämlich mit CTCAE-Grad 3) erlitten haben. Demgegenüber wird in einem Studienarm, in dem sich die UEs mit CTCAE-Grad 3 nicht verschlechtern, der frühe Zeitpunkt für das Auftreten von schweren UEs in der Auswertung betrachtet. In diesem Fall ist von einem unfairen Vergleich der beiden Studienarme auszugehen. Die Ergebnisse sind dann nicht verwertbar.

Für die zusammengefasste Population der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil geht aus den Studienunterlagen hervor, dass im Interventionsarm etwa 25 % und im Kontrollarm etwa 18 % der schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) CTCAE-Grad 4 aufwiesen. Für einen hohen Anteil der Patientinnen und Patienten (ein Viertel im Interventionsarm bzw. ein Fünftel im Vergleichsarm) ist somit nicht auszuschließen, dass ein relevanter Anteil bereits zu einem früheren Zeitpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3) erlitten hat, die sich zudem im Zeitpunkt des Auftretens zwischen beiden Studienarmen unterscheiden können, aber in der Auswertung unberücksichtigt bleiben.

Darüber hinaus werden auch Ereignisse mit CTCAE-Grad 5 ohne vorheriges Auftreten anderer Schweregrade in dieser Auswertung nicht erfasst, obwohl es sich dabei um schwere UEs handelt. Jedoch trat ein UE mit CTCAE-Grad 5 insgesamt bei wenigen Patientinnen und Patienten auf (Fragestellung 1: Nivolumab + Ipilimumab: 8 [2,4 %], Sunitinib 11 [3,3 %]; Fragestellung 2: 6 [6,7 %] bzw. 7 [8,0 %]). Es wird davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse zu diesem Endpunkt hat.

Zusammengenommen sind für die Bewertung Ereigniszeitanalysen adäquat, in die das erste UE mit Grad ≥ 3 eingeht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) das relative Risiko als Effektmaß zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Anders als bei den vorliegenden Ereigniszeitanalysen ist diese Auswertung nicht von der oben beschriebenen Problematik der Reihenfolge der schweren UEs betroffen.

Des Weiteren legt der pU zu UEs folgende post hoc geplante Zusatzanalysen vor:

- mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G und FKSI bei Patientinnen und Patienten mit SUE
- bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen bei Patientinnen und Patienten mit Abbruch wegen UE

Diese Analysen sind nicht relevant. Bei einer nachträglichen Selektion von Teilpopulationen kann die ursprüngliche Randomisierung der Studie und damit die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nur dann aufrechterhalten werden, wenn die Selektionskriterien bereits

zu Baseline feststanden bzw. unabhängig von der Behandlung sind. Die vom pU gewählte Kriterien zur Selektion von Auswertungspopulationen (Vorliegen von einem SUE bzw. Abbruch wegen UE) gewährleisten nicht die Aufrechterhaltung der Strukturgleichheit der relevanten Behandlungsgruppen.

Zusätzlich präsentiert der pU folgende Ereigniszeitanalysen zu UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs bis 30 Tage nach Behandlungsende:

- UEs inklusive der Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können
- UEs, die in einem kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen.

Der pU zieht diese Auswertungen nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens heran. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Jedoch weist er darauf hin, dass die Zusatzanalysen die Robustheit der Ergebnisse bestätigen sollen.

- spezifische UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Zur Identifizierung der spezifischen UEs wurden selbstberechnete relative Risiken herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil):
 - grippeähnliche Erkrankung (PT, UE)
 - Schleimhautentzündung (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - Unwohlsein (PT, UE)
 - Ödem (PT, UE)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)
 - Diarrhö (PT, SUE)
 - Pruritus (PT, UE)
 - Ausschlag (PT, UE)
 - palmar-plantares Erythrodermiesyndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - Änderungen der Haarfarbe (PT, UE)
 - gelbe Hautfarbe (PT, UE)
 - Arthralgie (PT, UE)

- Myalgie (PT, UE)
- Pneumonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
- Pneumonitis (PT, SUE)
- Epistaxis (PT, UE)
- Hyperglykämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
- Geschmacksstörung (PT, UE)
- endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
- Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
- Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil):
 - Stomatitis (PT, UE)
 - Fieber (PT, UE)
 - Schleimhautentzündung (PT, UE)
 - Epistaxis (PT, UE)
 - Pruritus (PT, UE)
 - palmar-plantares Erythrodermasyndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - Geschmacksstörung (PT, UE)
 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)
 - Hypothyreose (PT, UE)
 - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - Thrombozytopenie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])

Der pU legt für spezifische UEs (UEs, schwere UEs [CTCAE 3–4], SUEs und Abbruch wegen UEs) ergänzend Inzidenzen für ausgewählte UEs vor. Der pU beschreibt im Modul 4 J, dass spezifische UEs sortiert nach Kategorien prädefiniert wurden. Dabei wurden mehrere Kriterien angewendet um die spezifischen UEs zu identifizieren. Unter anderem wurden die spezifischen UEs über die Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) identifiziert. Eine solche Operationalisierung stellt jedoch nicht sicher, dass alle relevanten Ereignisse erfasst werden (siehe immunvermittelte UEs).

- immunvermittelte UEs (UEs, schwere UEs [CTCAE 3–4] oder SUEs)

In der Studie CheckMate 214 wurden immunvermittelte UEs analog dem Vorgehen bei spezifischen UEs auf Basis selektierter UEs und Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erhoben. Diese Operationalisierung stellt keine messichere Operationalisierung für immunvermittelte Nebenwirkungen dar, da sie nicht gewährleistet, dass alle immunvermittelten Ereignisse erfasst werden. So werden beispielsweise UEs, die aufgrund ihres Schweregrades keinen systemischen Einsatz von Kortikosteroiden erfordern, nicht vollständig erfasst. Die vorliegenden Daten zu immunvermittelten UEs sind daher nicht verwertbar.

Immunvermittelte UEs (UEs, schwere UEs [CTCAE \geq 3] oder SUEs) sind für die Untersuchung unerwünschter Ereignisse von Nivolumab von besonderer Bedeutung. Daher sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab grundsätzlich entsprechende Auswertungen notwendig. Dabei ist jedoch relevant, dass diese auf geeigneten a priori geplanten umfassenden und messicheren Operationalisierungen basieren.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik zur Evaluation von Subgruppen / Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, befinden sich in Modul 4 J (Abschnitt 4.2.5.5) des Dossiers. Diese wird hinreichend genau beschrieben und begründet. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU zieht in Modul 4 J (Abschnitt 4.3.1.3.2) eine Vielzahl der in der Studie CheckMate 214 a priori sowie post hoc definierten Subgruppenmerkmale heran. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende betrachtet:

- Alter III (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre und < 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (USA vs. Kanada, Westeuropa, Nordeuropa vs. Rest der Welt)

Der PD-L1-Status wird nicht als Merkmal eingeschlossen. Anders als in der Indikation Lungenkarzinom [20] erscheint die Bedeutung 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 [21]. Die aktuelle Leitlinie zum Nierenzellkarzinom gibt an, dass die Wahl der Therapie unabhängig vom PD-L1-Status erfolgen sollte [22].

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4)

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

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 J)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU erläutert, dass es sich bei der von ihm herangezogenen Studie CheckMate 214 um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Zulassungsstudie handelt, die der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie entspreche. Die interne Validität der Studie ist aus Sicht des pU gewährleistet.

Der pU verweist darauf, dass die Randomisierung der Patientinnen und Patienten stratifiziert nach IMDC-Prognosescore und Region erfolgte, sodass von einer grundsätzlichen Gleichheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie ausgegangen werden könne. Dies zeige sich auch bei der Auswertung der Patientencharakteristika zu Beginn der Studie. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen könnten, liegen aus Sicht des pU nicht vor, weshalb der pU das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einstuft.

Die von ihm herangezogenen Endpunkte sieht der pU als valide und patientenrelevant an. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Studienarmen ist aus Sicht des pU für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Ergebnisse der Studie stuft der pU als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext ein.

Insgesamt geht der pU für die vorliegenden Nachweise für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem / ungünstigem Risikoprofil für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft aus. Für alle übrigen Endpunkte stuft der pU die qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als mäßig ein.

Im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie der einzelnen Endpunkte ist das Vorgehen des pU sachgerecht. Die Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte des pU ist teilweise sachgerecht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

2.7.8.2 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 J (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet den Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab ausschließlich für die gemeinsame Population der Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ab. Die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung stellt der pU bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens dennoch zusätzlich dar.

In der Gesamtschau leitet der pU für Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil für Nivolumab + Ipilimumab in der Erstlinientherapie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Der pU begründet seine Einschätzung dabei insbesondere mit Hinweisen auf einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte Gesamtüberleben bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität ab. Bei den UE-Endpunkten leitet der pU für die schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab ab, für die SUE demgegenüber einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

In der Gesamtbetrachtung sieht der pU bei den UE-Endpunkten keinen nachteiligen Effekt von Nivolumab + Ipilimumab. Er begründet dies damit, dass der beobachtete höhere Schaden von Nivolumab + Ipilimumab bei SUEs durch die Vorteile bei den schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kompensiert wird.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU zur zu betrachtenden Patientenpopulation sowie hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.7.4.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Abweichend von der Einschätzung des pU wird für die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem Risikoprofil ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab in der Erstlinientherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab eingesetzt.

2.7.9.2 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.

2.7.9.3 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. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 J, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 J (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 in der Fachinformation von Nivolumab [3]. Demnach ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil indiziert.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht hervor, dass zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt.

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, die das Überleben der Patientinnen und Patienten signifikant verbessern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erfolgt in 4 Schritten.

1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom

Ausgangspunkt ist die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision (ICD-10 C64 „bösartige Neubildung der Niere – ausgenommen Nierenbecken“).

Der pU verwendet die vom Robert Koch-Institut (RKI) prognostizierte Inzidenz von 15 100 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2018 [23]. Der Anteil der Patientengruppe mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom wird vom RKI mit knapp 96 % angegeben [23]. Der pU geht somit von 14 496 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom im Jahr 2018 aus.

Der pU vernachlässigt Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren aufgrund des sehr kleinen Anteils.

2) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom im Wesentlichen dem Stadium IV nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) zuzuordnen ist. Er beschreibt, dass die Einordnung der Zielpopulation in das Stadium IV nach UICC mit Unsicherheit behaftet ist. Er führt aus, dass einerseits Patientinnen und Patienten bereits im Stadium III als fortgeschritten angesehen werden können, sofern der Tumor nicht mehr operabel ist. Daher ist eine Unterschätzung der Zielpopulation möglich. Andererseits umfasst das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation auch Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen bei denen unklar ist, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Daher ist auch eine Überschätzung der Zielpopulation möglich. In Summe hält der pU die Auswirkung der Unsicherheit eher gering.

Weiterhin geht der pU davon aus, dass nicht nur Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befinden, sondern auch Patientinnen und Patienten, die aus den Stadien I bis III in das Stadium IV progredieren, zur Zielpopulation gehören.

Auf Basis einer deutschlandweiten Auswertung von Daten klinischer Krebsregister (n = 4807 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom) der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren aus dem Jahr 2011 [24] ermittelt der pU zunächst die Verteilung der Patientinnen und Patienten nach Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose. Demnach werden bei Erstdiagnose 13,5 % dem Stadium IV zugeordnet. 3,9 % der Patientinnen und Patienten konnten keinem Stadium zugeordnet werden [24]. Bei den Patientinnen und Patienten, für die kein Krankheitsstadium dokumentiert wurde, hat der pU angenommen, dass sich diese entsprechend der beobachteten Anteile auf die 4 Stadien verteilen. Entsprechend schätzt der pU den Anteil der Stadien I bis III auf 85,9 % und den Anteil des Stadiums IV auf 14,1 % (insgesamt 100 %).

Die Grundlage für die Rate der Patientinnen und Patienten in Stadium I bis III bei Erstdiagnose, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progredieren, ist das Ergebnis einer Auswertung von Wolff et al. (2016) aus einer internationalen Datenbank, die für diese Patientengruppe einen Anteil von 15,2 % ausweist [25]. In dieser Auswertung wurden 8873 Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Operation bis zum Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung über einen Zeitraum im Median von 53 Monaten nachbeobachtet. Ein Rezidiv wurde dabei definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilaterale adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen). Die isolierte lokale Rückkehr des Tumors im Bereich der operativ entfernten Niere wurde nicht als Rekurrenz gewertet, sondern als Versagen der operativen Therapie [25].

Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom addiert der pU die Anteile der Patientengruppe mit Erstdiagnose im Stadium IV (14,1 %) sowie mit Progression in das Stadium IV aus Stadium I bis III

(85,9 % * 15,2 %). Er wendet den so berechneten Gesamtanteil (27,2 %) auf die Inzidenz aus Schritt 1 an und berechnet 3943 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

3) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem / ungünstigem Risikoprofil

Zur Aufteilung der Zielpopulation nach Risikoprofil verwendet der pU zum einen eine Publikation von Marschner et al. (2016) [11]. Darin werden Daten aus Deutschland von 732 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom im Hinblick auf eine Erstlinienbehandlung im Zeitraum 2007 bis 2014 betrachtet. Demnach weisen 32,0 % der Patientinnen und Patienten ein günstiges Risikoprofil (MSKCC-Score 0) auf, 45,1 % ein intermediäres Risikoprofil (MSKCC-Score 1 bis 2) und 8,7 % ein ungünstiges Risikoprofil (MSKCC-Score ≥ 3). Für 14,2 % lagen keine Informationen über das Risikoprofil vor. Unter ausschließlicher Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Angaben zum Risikoprofil berechnet der pU für die Gruppe mit intermediärem Risikoprofil einen Anteil von 52,5 % sowie für die Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil von 10,2 %.

Zum anderen verwendet der pU eine Publikation von Heng et al. (2013) [26] zur Aufteilung der Zielpopulation nach Risikoprofil gemäß IMDC-Kriterien. Darin werden Daten aus den USA, Kanada, Südkorea, Singapur und Dänemark von 672 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit einer Erstlinienbehandlung von Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Axitinib oder Pazopanib im Zeitraum 2004 bis 2010 betrachtet. Von diesen weisen 17,4 % der Patientinnen und Patienten ein günstiges Risikoprofil (IMDC-Score 0) auf, 51,6 % ein intermediäres Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 2) und 31,0 % ein ungünstiges Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).

Der pU berechnet somit eine Anzahl von 2035 bis 2070 Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und eine Anzahl von 402 bis 1222 Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,5 % [27,28] ermittelt der pU eine Anzahl von 1760 bis 1791 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil und eine Anzahl von 348 bis 1057 mit ungünstigem Risikoprofil.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung des pU ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Der 3. Berechnungsschritt hat einen maßgeblichen Einfluss auf die gesamte Berechnung. Dort werden 2 Publikationen zitiert, die unterschiedliche Anteile insbesondere für die Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil berichten (10,2 % MSKCC [11] vs. 31,0 % IMDC [26]). Dies liegt zum einen daran, dass die Risikoeinteilung anhand der MSKCC- und IMDC-Kriterien zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Der Publikation von Heng et al. (2013) [26] ist auch die Einteilung nach dem MSKCC-

Score zu entnehmen. Nach diesem weisen 19,0 % der Patientinnen und Patienten ein günstiges Risikoprofil (MSKCC-Score 0) auf, 59,2 % ein intermediäres Risikoprofil (MSKCC-Score 1 bis 2) und 21,7 % ein ungünstiges Risikoprofil (MSKCC-Score ≥ 3). Zum anderen liegt der Unterschied daran, dass die in der jeweiligen Publikation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine unterschiedliche Zusammensetzung des Risikos besitzen: Nach den MSKCC-Kriterien bei Heng et al. (2013) [26] weisen 22 % und nach den MSKCC-Kriterien bei Marschner et al. (2016) [11] 10,2 % der Patientinnen und Patienten ein ungünstiges Risikoprofil auf. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation deshalb mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert unter Annahme einer konstanten altersstandardisierten Neuerkrankungsrate die Inzidenz und Prävalenz des Nierenzellkarzinoms bis zum Jahr 2022. Aufgrund der Bevölkerungsentwicklung geht er von einem leichten Rückgang der Inzidenz und langfristig von einem leichten Anstieg der Prävalenz aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 J, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 J (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU stellt entsprechend der Festlegung des G-BA die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen dar:

- Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 2): Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder eine Monotherapie mit Sunitinib
- Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3): Temsirolimus oder Sunitinib

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,4,10,29-32].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,4,10,29-32].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt Kosten für eine Prämedikation mit Diphenhydramin im Zusammenhang mit Temsirolimus an. Außerdem setzt er die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe bei Nivolumab, Ipilimumab, Bevacizumab und Temsirolimus an. Er vernachlässigt Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. Kosten für eine Infusionstherapie bei Nivolumab, Ipilimumab, Bevacizumab und Temsirolimus [3,4,29,31].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt unter anderem aufgrund der hohen Dynamik der Versorgungssituation und der Vielfalt an Therapieoptionen im Markt für das vorliegende Anwendungsgebiet keine quantitative Abschätzung bezüglich des Versorgungsanteils.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet, insbesondere aufgrund des Vorgehens zur Ableitung der Risikoverteilung.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab sind je nach Teilfragestellung unterschiedlich.

Tabelle 27 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 27: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: In der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie CheckMate 214 wurden keine Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Stadium III nach AJCC, Hirnmetastasen oder Karnofsky-Status < 70 % untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die die oben beschriebenen Charakteristika aufweisen.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 28: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil	1760–1791	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet, insbesondere aufgrund des Vorgehens zur Ableitung der Risikoverteilung.
	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil	348–1057	
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil	94 325,24–100 185,20 ^b	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Zusätzlich setzt er die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe bei Nivolumab, Ipilimumab, Bevacizumab und Temsirolimus an. Er vernachlässigt Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Bevacizumab + Interferon alfa-2a		97 157,37 ^b	
Pazopanib		53 608,40 ^b	
Sunitinib		50 327,27 ^b	
Nivolumab + Ipilimumab	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil	94 325,24–100 185,20 ^b	
Temsirolimus		56 345,85 ^c	
Sunitinib		50 327,27 ^b	
a: Angabe des pU b: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten. c: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. 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 Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® 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.

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

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der SmPC beschrieben. BMS setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde ein, die speziell auch die Informationen für die Behandlung in Kombination mit Ipilimumab enthalten:

- *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 Nivolumab behandelt wird.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2011.
5. European Medicines Agency. Opdivo: type II group of variations assessment report (CHMP assessment report); procedure no. EMEA/H/C/003985/II/0036/G. 2018.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
8. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma 2018: presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Arnheim: EAU Guidelines Office; 2018. URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>.
9. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH et al. Updated European Association of Urology Guidelines recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol* 2018; 73(3): 311-315.
10. Pfizer. Sutent 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 28.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Marschner N, Staehler M, Müller L, Nusch A, Harde J, Koska M et al. Survival of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma in routine practice differs from that in clinical trials-analyses from the German Clinical RCC Registry. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 15(2): e209-e215.
12. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5): 365-384.

13. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
15. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol* 2006; 4(4): 191-199.
16. Rothrock NE, Jensen SE, Beaumont JL, Abernethy AP, Jacobsen PB, Syrjala K et al. Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer. *Value Health* 2013; 16(5): 789-796.
17. Butt Z, Peipert J, Webster K, Chen C, Cella D. General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *Cancer* 2013; 119(2): 429-437.
18. 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.
19. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 08.04.2019]. URL: https://www.euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
20. 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.
21. Iacovelli R, Nole 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.
22. Eigentler TK, Mühlenbein C, Follmann M, Schadendorf D, Garbe C. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Update 2015/2016; Kurzversion 2.0. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(6): e1-e41.
23. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. 2017 [Zugriff: 09.02.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile.

24. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [Präsentationsfolien]. 21.02.2014. 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz [online]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%200Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf.
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. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 2013; 14(2): 141-148.
27. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 21.02.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018 [Zugriff: 21.02.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.
29. Roche. Avastin: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Roche. Roferon-A: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Pfizer. Torisel 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 08.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Novartis. Votrient 200 mg/ 400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

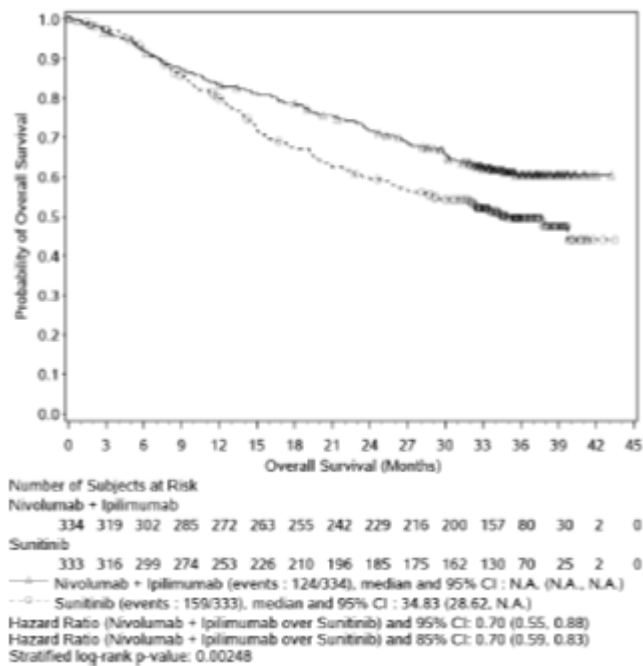


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Datenschnitt 06.08.2018 (Fragestellung 1)

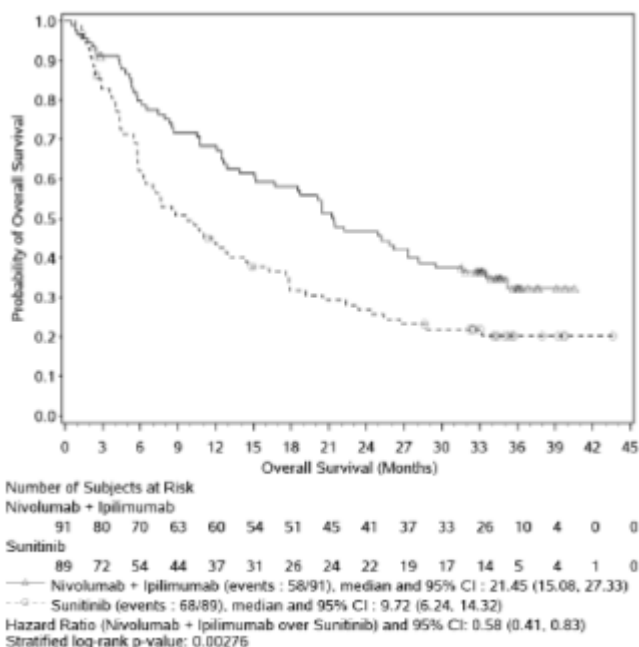


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Datenschnitt 06.08.2018 (Fragestellung 2)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil

Tabelle 30: Häufige UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329
CheckMate 214		
Gesamtrate UEs^b	330 (99,1)	326 (99,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	248 (74,5)	287 (87,2)
Ermüdung	146 (43,8)	169 (51,4)
Fieber	80 (24,0)	56 (17,0)
Asthenie	57 (17,1)	59 (17,9)
Ödem peripher	45 (13,5)	43 (13,1)
Grippeähnliche Erkrankung	34 (10,2)	17 (5,2)
Schmerz	18 (5,4)	26 (7,9)
Schüttelfrost	17 (5,1)	23 (7,0)
Brustkorbschmerz	18 (5,4)	21 (6,4)
Schleimhautentzündung	14 (4,2)	94 (28,6)
Unwohlsein	8 (2,4)	21 (6,4)
Ödem	4 (1,2)	18 (5,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	238 (71,5)	287 (87,2)
Diarrhoe	127 (38,1)	193 (58,7)
Übelkeit	93 (27,9)	133 (40,4)
Erbrechen	61 (18,3)	96 (29,2)
Obstipation	55 (16,5)	58 (17,6)
Abdominalschmerz	49 (14,7)	66 (20,1)
Mundtrockenheit	19 (5,7)	19 (5,8)
Stomatitis	20 (6,0)	89 (27,1)
Schmerzen Oberbauch	16 (4,8)	23 (7,0)
Dyspepsie	12 (3,6)	66 (20,1)
Bauch aufgetrieben	7 (2,1)	17 (5,2)
Hämorrhoiden	8 (2,4)	17 (5,2)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	7 (2,1)	35 (10,6)
Zahnschmerzen	5 (1,5)	18 (5,5)
Mundschmerzen	1 (0,3)	21 (6,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Häufige UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	216 (64,9)	242 (73,6)
Pruritus	126 (37,8)	38 (11,6)
Ausschlag	88 (26,4)	57 (17,3)
Ausschlag makulo-papulös	39 (11,7)	17 (5,2)
Trockene Haut	34 (10,2)	28 (8,5)
Erythem	18 (5,4)	7 (2,1)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	7 (2,1)	148 (45,0)
Hautverfärbung	2 (0,6)	19 (5,8)
Änderungen der Haarfarbe	0 (0)	19 (5,8)
Gelbe Hautfarbe	0 (0)	31 (9,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	179 (53,8)	173 (52,6)
Arthralgie	84 (25,2)	54 (16,4)
Rückenschmerzen	57 (17,1)	55 (16,7)
Myalgie	51 (15,3)	23 (7,0)
Schmerz in einer Extremität	42 (12,6)	55 (16,7)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	25 (7,5)	26 (7,9)
Muskelspasmen	21 (6,3)	21 (6,4)
Muskelschwäche	10 (3,0)	17 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	172 (51,7)	138 (41,9)
Nasopharyngitis	30 (9,0)	14 (4,3)
Infektion der oberen Atemwege	27 (8,1)	22 (6,7)
Harnwegsinfektion	24 (7,2)	16 (4,9)
Pneumonie	20 (6,0)	10 (3,0)
Influenza	17 (5,1)	5 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	172 (51,7)	173 (52,6)
Husten	88 (26,4)	81 (24,6)
Dyspnoe	71 (21,3)	54 (16,4)
Pneumonitis	22 (6,6)	2 (0,6)
Schmerzen im Oropharynx	16 (4,8)	25 (7,6)
Dysphonie	13 (3,9)	20 (6,1)
Epistaxis	5 (1,5)	46 (14,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Häufige UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	162 (48,6)	153 (46,5)
Appetit vermindert	66 (19,8)	95 (28,9)
Hyperglykämie	34 (10,2)	16 (4,9)
Hyponaträmie	29 (8,7)	22 (6,7)
Hyperkalämie	28 (8,4)	18 (5,5)
Dehydratation	18 (5,4)	15 (4,6)
Hypomagnesiämie	13 (3,9)	17 (5,2)
Erkrankungen des Nervensystems	150 (45,0)	186 (56,5)
Kopfschmerz	68 (20,4)	74 (22,5)
Schwindelgefühl	38 (11,4)	38 (11,6)
Geschmacksstörung	22 (6,6)	109 (33,1)
Paraesthesie	22 (6,6)	15 (4,6)
Endokrine Erkrankungen	125 (37,5)	95 (28,9)
Hypothyreose	74 (22,2)	93 (28,3)
Hyperthyroidismus	43 (12,9)	8 (2,4)
Nebenniereninsuffizienz	22 (6,6)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	73 (21,9)	51 (15,5)
Schlaflosigkeit	38 (11,4)	21 (6,4)
Angst	19 (5,7)	11 (3,3)
Gefäßerkrankungen	77 (23,1)	158 (48,0)
Hypertonie	35 (10,5)	145 (44,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	65 (19,5)	123 (37,4)
Anämie	47 (14,1)	72 (21,9)
Thrombozytopenie	7 (2,1)	55 (16,7)
Neutropenie	4 (1,2)	37 (11,2)
Leukopenie	1 (0,3)	22 (6,7)
Augenerkrankungen	67 (20,1)	49 (14,9)
Sehen verschwommen	19 (5,7)	5 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	61 (18,3)	59 (17,9)
Hämaturie	7 (2,1)	19 (5,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	26 (7,8)	40 (12,2)
Progression eines malignen Neoplasmas	13 (3,9)	18 (5,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Häufige UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 b: Die oben genannten Kriterien zur Darstellung von UEs können in der vorliegenden Tabelle nicht umgesetzt werden. 10 Patientinnen / Patienten entsprechen bei vorliegenden Patientenzahlen 3 %. Für häufige UEs liegen ausschließlich Daten zu Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind vor.
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 31: Häufige SUEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329
CheckMate 214		
Gesamtrate SUEs	182 (54,7)	138 (41,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (10,8)	17 (5,2)
Pneumonie	10 (3,0)	3 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (10,2)	25 (7,5)
Diarrhoe	11 (3,3)	2 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (9,3)	16 (4,9)
Pneumonitis	11 (3,3)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	28 (8,4)	1 (0,3)
Hypophysitis	11 (3,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (6,0)	14 (4,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (5,7)	26 (7,9)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (3,0)	17 (5,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (4,5)	17 (5,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (3,6)	17 (5,2)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 32: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329
CheckMate 214		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	219 (65,8)	249 (75,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (9,6)	61 (18,5)
Ermüdung	20 (6,0)	32 (9,7)
Asthenie	9 (2,7)	10 (3,0)
Schleimhautentzündung	1 (0,3)	10 (3,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (11,7)	59 (17,9)
Diarrhoe	15 (4,5)	22 (6,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	18 (5,4)	36 (10,9)
palmar-plantares Erythrodyssaesthesiesyndrom	1 (0,3)	25 (7,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18 (5,4)	21 (6,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (10,8)	19 (5,8)
Pneumonie	10 (3,0)	2 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (6,9)	23 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (15,9)	39 (11,9)
Hyperglykämie	14 (4,2)	3 (0,9)
Hyponaträmie	17 (5,1)	12 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (6,6)	18 (5,5)
Endokrine Erkrankungen	22 (6,6)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	14 (4,2)	61 (18,5)
Hypertonie	9 (2,7)	58 (17,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (4,2)	44 (13,4)
Anämie	7 (2,1)	20 (6,1)
Thrombozytopenie	2 (0,6)	11 (3,3)
Neutropenie	1 (0,3)	17 (5,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (3,0)	15 (4,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (4,5)	15 (4,6)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 33: Häufige Abbrüche wegen UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 333	Sunitinib N = 329
CheckMate 214		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	102 (30,6)	72 (21,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (4,5)	12 (3,6)
Diarrhoe	8 (2,4)	3 (0,9)
Kolitis	5 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (3,9)	4 (1,2)
Pneumonitis	7 (2,1)	1 (0,3)
Endokrine Erkrankungen	10 (3,0)	1 (0,3)
Hypophysitis	6 (1,8)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	4 (1,2)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (2,7)	14 (4,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	7 (2,1)	9 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,9)	10 (3,0)
Ermüdung	2 (0,6)	5 (1,5)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 34: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
spezifische UEs		
grippeähnliche Erkrankung (PT, UE)	10,2 % vs. 5,2 % RR: 1,98 [1,13; 3,47] RR ^c : 0,51 [0,29; 0,88] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Schleimhautentzündung (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	0,3 % vs. 3,0 % RR: 0,10 [0,01; 0,77]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Unwohlsein (PT, UE)	2,4 % vs. 6,4 % RR: 0,38 [0,17; 0,84]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Ödem (PT, UE)	1,2 % vs. 5,5 % RR: 0,22 [0,08; 0,64]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	71,5 % vs. 87,2 RR: 0,82 [0,76; 0,89]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Diarrhö (PT, SUE)	3,3 % vs. 0,6 % RR: 5,43 [1,21; 24,33] RR ^c : 0,18 [0,04; 0,83] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit
intermediärem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Pruritus (PT, UE)	37,8 % vs. 11,6 % RR: 3,28 [2,36; 4,55] RR ^c : 0,30 [0,22; 0,42] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ausschlag (PT, UE)	26,4 % vs. 17,3 % RR: 1,53 [1,13; 2,05] RR ^c : 0,65 [0,49; 0,88] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
palmar-plantares Erythroedem (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	0,3 % vs. 7,6 % RR: 0,04 [0,01; 0,29]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^d	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Änderungen der Haarfarbe (PT, UE)	0 % vs. 5,8 % RR: 0,03 [0,00; 0,42]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
gelbe Hautfarbe (PT, UE)	0 % vs. 9,4 % RR: 0,02 [0,00; 0,26]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Arthralgie (PT, UE)	25,2 % vs. 16,4 RR: 1,54 [1,13; 2,09] RR ^c : 0,65 [0,48; 0,88] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Myalgie (PT, UE)	15,3 % vs. 7,0 % RR: 2,19 [1,37; 3,50] RR ^c : 0,46 [0,29 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pneumonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	3,0 % vs. 0,6 % RR: 4,94 [1,09; 22,37] RR ^c : 0,20 [0,04; 0,92] p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Pneumonitis (PT, SUE)	3,3 % vs. 0 % RR: 22,72 [1,34; 384,05] RR ^c : 0,04 [0,00; 0,746] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Epistaxis (PT, UE)	1,5 % vs. 14 % RR: 0,11 [0,04; 0,27]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hyperglykämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	4,2 % vs. 0,9 % RR: 4,61 [1,34; 15,89]; RR ^c : 0,22 [0,06; 0,746] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Geschmacksstörung (PT, UE)	6,6 % vs. 33,1 % RR: 0,20 [0,13; 0,31]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	6,6 % vs. 0,3 % RR: 21,74 [2,95; 160,32] RR ^c : 0,05 [0,01; 0,34] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^d	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	2,7 % vs. 17,6 % RR: 0,15 [0,08; 0,30]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^d	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	4,2 % vs. 13,4 % RR: 0,31 [0,18; 0,56]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d: Die Ergebnissicherheit wird als hoch angesehen, da die Beobachtung eines derart großen Effekts nicht allein aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten und potenziell informativer Abbruchgründe erklärbar ist.</p> <p>KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil

Tabelle 35: Häufige UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, 30 Tage
Nachbeobachtung (in der SOC oder im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT,
direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und
Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87
CheckMate 214		
Gesamtrate UEs	90 (100,0)	87 (100,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (71,1)	69 (79,3)
Übelkeit	30 (33,3)	36 (41,4)
Diarrhoe	29 (32,2)	31 (35,6)
Erbrechen	27 (30,0)	26 (29,9)
Obstipation	19 (21,1)	19 (21,8)
Abdominalschmerz	10 (11,1)	11 (12,6)
Dyspepsie	6 (6,7)	12 (13,8)
Stomatitis	2 (2,2)	15 (17,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	62 (68,9)	70 (80,5)
Ermüdung	34 (37,8)	42 (48,3)
Fieber	26 (28,9)	9 (10,3)
Ödem peripher	15 (16,7)	8 (9,2)
Asthenie	14 (15,6)	14 (16,1)
Schmerz	9 (10,0)	7 (8,0)
Schleimhautentzündung	1 (1,1)	25 (28,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (58,9)	46 (52,9)
Appetit vermindert	28 (31,1)	27 (31,0)
Hyperglykämie	9 (10,0)	3 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (51,1)	44 (50,6)
Husten	22 (24,4)	19 (21,8)
Dyspnoe	15 (16,7)	17 (19,5)
Epistaxis	1 (1,1)	9 (10,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	42 (46,7)	30 (34,5)
Arthralgie	16 (17,8)	6 (6,9)
Rückenschmerzen	14 (15,6)	15 (17,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Häufige UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, 30 Tage
Nachbeobachtung (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT,
direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und
Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	41 (45,6)	49 (56,3)
Pruritus	22 (24,4)	7 (8,0)
Ausschlag	16 (17,8)	8 (9,2)
Trockene Haut	10 (11,1)	10 (11,5)
palmar-plantares Erythrodermiesyndrom	0 (0)	20 (23,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (42,2)	36 (41,4)
Nasopharyngitis	10 (11,1)	3 (3,4)
Bronchitis	9 (10,0)	2 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (40,0)	43 (49,4)
Schwindelgefühl	9 (10,0)	8 (9,2)
Geschmacksstörung	7 (7,8)	24 (27,6)
Kopfschmerz	7 (7,8)	13 (14,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (27,8)	42 (48,3)
Anämie	21 (23,3)	27 (31,0)
Thrombozytopenie	1 (1,1)	18 (20,7)
Neutropenie	0 (0)	10 (11,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (21,1)	19 (21,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (20,0)	10 (11,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (18,9)	18 (20,7)
Progression eines malignen Neoplasmas	11 (12,2)	13 (14,9)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (17,8)	14 (16,1)
Schlaflosigkeit	10 (11,1)	4 (4,6)
Gefäßerkrankungen	16 (17,8)	29 (33,3)
Hypertonie	9 (10,0)	20 (23,0)
Endokrine Erkrankungen	13 (14,4)	19 (21,8)
Hypothyreose	5 (5,6)	16 (18,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (10,0)	2 (2,3)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl
Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 36: Häufige SUEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87
CheckMate 214		
Gesamtrate SUEs	56 (62,2)	54 (62,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (16,7)	14 (16,1)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (11,1)	13 (14,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (11,1)	9 (10,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (10,0)	12 (13,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (10,0)	5 (5,7)
Fieber	5 (5,6)	1 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (8,9)	4 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (8,9)	4 (4,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (8,9)	17 (19,5)
Pleuraerguss	0 (0)	6 (6,9)
Herzerkrankungen	5 (5,6)	2 (2,3)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 37: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87
CheckMate 214		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	63 (70,0)	69 (79,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (7,8)	17 (19,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (13,3)	16 (18,4)
Ermüdung	8 (8,9)	8 (9,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (22,2)	10 (11,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (10,0)	10 (11,5)
Pleuraerguss	1 (1,1)	5 (5,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (5,6)	3 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (2,2)	8 (9,2)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	0	7 (8,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (13,3)	10 (11,5)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (6,7)	3 (3,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (14,4)	19 (21,8)
Anämie	11 (12,2)	10 (11,5)
Thrombozytopenie	0	7 (8,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (6,7)	4 (4,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (12,2)	6 (6,9)
Progression eines malignen Neoplasmas	7 (7,8)	6 (6,9)
Gefäßerkrankungen	6 (6,7)	14 (16,1)
Hypertonie	4 (4,4)	11 (12,6)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87
CheckMate 214		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	28 (31,1)	27 (31,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (8,9)	5 (5,7)
Progression eines malignen Neoplasmas	6 (6,7)	3 (3,4)
Metastasen im Zentralnervensystem	1 (1,1)	0 (0)
Tumorschmerzen	1 (1,1)	0 (0)
Krebsschmerzen	0 (0)	1 (1,1)
Nierenzellkarzinom mit Metastasen	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (4,4)	0 (0)
Hirnblutung	1 (1,1)	0 (0)
Hirnfarkt	1 (1,1)	0 (0)
Enzephalopathie	1 (1,1)	0 (0)
Paraesthesie	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,3)	5 (5,7)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (1,1)	0 (0)
Pneumonitis	1 (1,1)	0 (0)
Lungenblutung	1 (1,1)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	2 (2,3)
Nasenseptumperforation	0 (0)	1 (1,1)
Pleuraerguss	0 (0)	2 (2,3)
Herzerkrankungen	3 (3,3)	1 (1,1)
Herzstillstand	2 (2,2)	0 (0)
Herz- und Atemstillstand	1 (1,1)	0 (0)
Rechtsherzinsuffizienz	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3,3)	7 (8,0)
Diarrhoe	3 (3,3)	0 (0)
Übelkeit	1 (1,1)	1 (1,1)
Erbrechen	1 (1,1)	1 (1,1)
Divertikelperforation	0 (0)	1 (1,1)
Magenblutung	0 (0)	1 (1,1)
Gastrointestinalblutung	0 (0)	1 (1,1)
Pankreatitis	0 (0)	2 (2,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs einschließlich Progress der Grunderkrankung, Nachbeobachtung 30 Tage (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 90	Sunitinib N = 87
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,2)	2 (2,3)
Bronchitis	1 (1,1)	0 (0)
Pneumonie	1 (1,1)	0 (0)
Sepsis	0 (0)	2 (2,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)	1 (1,1)
Knochenmarksversagen	1 (1,1)	0 (0)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (1,1)
Endokrine Erkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (1,1)	0 (0)
Hypophysitis	1 (1,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,1)	3 (3,4)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1,1)	2 (2,3)
Ermüdung	0 (0)	1 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,1)	1 (1,1)
Azidose	1 (1,1)	0 (0)
Diabetische Ketoazidose	1 (1,1)	0 (0)
Dehydratation	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,1)	1 (1,1)
Nephritis	1 (1,1)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (1,1)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (1,1)
Blepharitis	0 (0)	1 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (1,1)
Depression	0 (0)	1 (1,1)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, 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 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. 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 abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Uwe Korst PKD Zystennieren e. V. / Bundesver- band Niere e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?