

IQWiG-Berichte – Nr. 438

**Nivolumab
(Nierenzellkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A16-24**

Addendum

Auftrag: A16-56
Version: 1.0
Stand: 22.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-24

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.09.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-56

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdig
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser

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

Keywords: Nivolumab, Carcinoma - Renal Cell, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Gesundheitszustand	2
2.2 Einschätzung der Aussagesicherheit der Analysen zum FKSI-DRS.....	4
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
2.3.1 Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene	4
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	8
3 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)	3
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)	5
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus (Fragestellung 1)	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 05.09.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-24 (Nivolumab [Nierenzellkarzinom] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier zu Nivolumab [3] hinausgehen. Um über den Zusatznutzen entscheiden zu können, benötigt der G-BA daher weitere Auswertungen. Der Auftrag des G-BA umfasst zum einen die Bewertung der vom pU eingereichten Sensitivitätsanalysen der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) mit einer Minimal important Difference (MID) von 10 mm und zum anderen eine erneute Befassung mit der bereits durchgeführten Bewertung der Analysen zum FCSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) und zur EQ-5D VAS auf Basis der vom pU nachgereichten Angaben zu den zwischen Dossier und Studienbericht diskrepanten Patientenzahlen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme hat der pU zur Studie CA209-025 weitere Auswertungen zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) sowie erläuternde Angaben zu den zwischen Modul 4 D des Dossiers und Studienbericht diskrepanten Patientenzahlen in der Auswertung des FKSI-DRS vorgelegt [2].

Die Studie CA209-025 stellt die einzige relevante Studie für die Nutzenbewertung von Nivolumab im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Vortherapie dar, und zwar für die Fragestellung 1 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus [1]. In der Studie CA209-025 wurde anhand des Instruments FKSI-DRS die Morbidität (Symptomatik) erhoben, anhand der EQ-5D VAS wurde der Gesundheitszustand erhoben. Eine ausführliche Beschreibung der Instrumente findet sich in der Dossierbewertung A16-24 [1].

Die Bewertung der nachgereichten Analysen teilt sich auf die nachfolgenden Abschnitte wie folgt auf:

- Bewertung der nachgereichten Analysen zum Gesundheitszustand (Abschnitt 2.1)
- Einschätzung der Aussagesicherheit der bereits in der Dossierbewertung A16-24 bewerteten Analysen zum FKSI-DRS auf Basis der nachgereichten Angaben zu den in die Auswertung eingeschlossenen Patienten (Abschnitt 2.2)

In Abschnitt 2.3 findet sich eine Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Vortherapie unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorliegenden Addendums sowie der Dossierbewertung A16-24.

2.1 Gesundheitszustand

Mit seinem ursprünglichen Dossier hatte der pU für die VAS des EQ-5D Responderanalysen mit der a priori definierten MID von 7 mm vorgelegt. Die vom pU herangezogene Validierungsstudie [4] beschreibt für die EQ-5D VAS eine MID von 7 bis 10 mm, welche über ein ankerbasiertes Verfahren (7 mm) bzw. über Distributionsverfahren (10 mm) ermittelt wurde. Dieses Verfahren weist bezüglich der Verankerung eine hohe Unsicherheit auf, sodass eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse basierend auf der oberen Spanne (10 mm) als MID sachgerecht gewesen wäre. Diese war im Dossier nicht verfügbar. Alternativ wurde daher die vom pU ergänzend dargestellte Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)-Auswertung für die Nutzenbewertung herangezogen.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU die fehlenden Responderanalysen zum oberen Schwellenwert (MID 10 mm) nachgereicht. Die Analysen sind für die Nutzenbewertung geeignet und werden in den nachfolgenden Abschnitten bewertet.

Der pU hat zur vorgenannten Analyse auch Subgruppenanalysen vorgelegt. Für die in der Dossierbewertung A16-24 betrachteten Merkmale ergeben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Verzerrungspotenzial

Für den Endpunkt Gesundheitszustand werden die Ergebnisse aus der Auswertung über die Zeit bis zum Ereignis, wie zuvor die Ergebnisse aus der MMRM-Auswertung, als potenziell hoch verzerrt bewertet. Dies ist begründet durch die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, einen relevant hohen Anteil an Patienten ohne auswertbaren Fragebogen zu Studienbeginn, einen im Studienverlauf sinkenden Rücklauf von Fragebögen und eine potenziell informative Zensurierung.

Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, erhoben mit dem Instrument EQ-5D VAS.

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

Studie Endpunkt	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-025					
Morbidität - Zeit bis zur Verschlechterung					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
MID 7 mm	406 ^b	6,8 [4,9; 11,3] 226 (55,7)	397 ^b	3,8 [2,8; 4,7] 237 (59,7)	0,68 [0,57; 0,82] <0,001
MID 10 mm	406 ^b	12,4 [7,0; 16,8] 205 (50,5)	397 ^b	4,6 [3,7; 6,3] 222 (55,9)	0,65 [0,54; 0,79] <0,001
<p>a: HR und 95 % KI aus Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Werten zu Studienbeginn; darüber hinaus möglicherweise auch adjustiert bezüglich MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2), Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) gemäß IVRS</p> <p>b: Zu Studienbeginn waren 361 (88,0 %) bzw. 344 (83,7 %) Patienten aus dem Nivolumab- bzw. Everolimus-Arm auswertbar; Patienten mit fehlenden Daten wurden als „zensiert“ eingeschlossen.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference, n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für beide MID-Schwellenwerte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab. Gemessen

am unteren Schwellenwert (7 mm) tritt im Median eine Verschlechterung unter Nivolumab nach 6,8 Monaten, unter Everolimus bereits nach 3,8 Monaten ein. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).

2.2 Einschätzung der Aussagesicherheit der Analysen zum FKSI-DRS

In Modul 4 des Dossiers lagen für das Instrument FKSI-DRS nicht erklärbare und vom pU nicht begründete Abweichungen in den Angaben zu den „auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt“ im Vergleich zum Studienbericht vor.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU eine Erklärung der abweichenden Angaben zum Patienteneinschluss vorgelegt. Die mit der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu den diskrepanten Patientenzahlen waren jedoch unvollständig, da der pU diese nicht getrennt für die Behandlungsgruppen vorgelegt hatte. Weiterführende Erläuterungen des pU in der mündlichen Anhörung [5] waren zu den Angaben in den schriftlichen Stellungnahmen inkonsistent. Nach der mündlichen Anhörung hat der pU diese Angaben korrigiert [6]. Mit den zuletzt vorgelegten Informationen wurden die Diskrepanzen zwischen dem Studienbericht der Studie CA209-025 und den in Modul 4 des Dossiers dargestellten Daten aufgelöst.

Verzerrungspotenzial und Ergebnis

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) hat der pU die Abweichungen in den Angaben zu den „auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt“ zwischen Modul 4 D und Studienbericht aufgeklärt. Das Verzerrungspotenzial wird, wie in der Dossierbewertung [1] erläutert, weiterhin als hoch bewertet. Daher ergibt sich weiterhin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Mit den nachgereichten Informationen kann das Ausmaß des Zusatznutzens quantifiziert werden (siehe Abschnitt 2.3).

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

2.3.1 Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene unter Berücksichtigung des vorliegenden Addendums sowie der Dossierbewertung A16-24 dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Tabelle 2 zeigt die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studie CA209-025.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Everolimus Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
MSKCC-Score		
günstig / intermediär	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,81 [0,64; 1,02] p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ungünstig	Median: 15,34 vs. 7,85 Monate HR: 0,48 [0,32; 0,70] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Symptomatik (FKSI-DRS)	Median: 4,4 vs. 1,9 Monate HR: 0,64 [0,54; 0,76] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	Median: 6,8 vs. 3,8 Monate HR: 0,68 [0,57; 0,82] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 13,44 vs. 12,98 Monate HR: 0,91 [0,74; 1,12] p = 0,383	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Everolimus (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Jeweils Angabe der Ergebnisse für unteren Schwellenwert (MID 7 Punkte); Effektrichtung für oberen Schwellenwert (MID 10 Punkte) jeweils konsistent</p> <p>d: Ergebnisse auf Basis der Raten nicht statistisch signifikant unterschiedlich</p> <p>e KI_o des RR der qualitativ betrachteten Raten: Pneumonitis $KI_o = 0,60$; Schleimhautentzündungen $KI_o = 0,34$; Stomatitis $KI_o = 0,29$. Die Effektgröße kann nicht exakt bestimmt werden. Bei bekannter Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab wird das Ausmaß aber als beträchtlich ($KI_o < 0,80$) eingeschätzt.</p> <p>f: Ergebnis auf Basis der Raten bei bekannter Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab statistisch signifikant zuungunsten von Nivolumab</p> <p>g: KI_o des RR der qualitativ betrachteten Raten: $KI_o = 0,65$. Die Effektgröße kann nicht exakt bestimmt werden. Bei bekannter Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab wird das Ausmaß aber als erheblich ($KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$) eingeschätzt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKS-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Aus den nachgereichten Unterlagen ergeben sich im Vergleich zur Dossierbewertung A16-24 folgende Änderungen:

- für den Endpunkt Symptomatik liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab vor (Dossierbewertung A16-24: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen),
- für den Endpunkt Gesundheitszustand liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab vor (Dossierbewertung A16-24: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen).

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus (Fragestellung 1)

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

Die Einstufung des Ausmaß des Zusatznutzens bei den beiden Endpunkten Symptomatik und Gesundheitszustand ändert das Gesamtergebnis der Dossierbewertung A16-24 nicht:

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

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-24 [online]. 28.07.2016 [Zugriff: 09.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 415). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-24_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 415: Nivolumab (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-24. 2016: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 D; Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vorbehandlung [online]. 29.04.2016 [Zugriff: 09.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1444/2016-04-29_Modul4D_Nivolumab.pdf.
4. Pickard SA, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007; 5: 70.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Stenografisches Wortprotokoll der mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Wirkstoff Nivolumab (Nierenzellkarzinom) vom 05.09.2016. 2016: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/#tab/stellungnahmeverfahren> im Dokument "Stellungnahmeverfahren"].
6. Bristol-Myers Squibb. A randomized, open-label, phase 3 study of nivolumab (BMS-936558) versus everolimus in subjects with advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma who have received prior anti-angiogenic therapy: study CA209025; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.