



IQWiG-Berichte – Nr. 794

Nivolumab (Nierenzellkarzinom) –

Addendum zu den Aufträgen A19-11 und A19-12

Addendum

Auftrag: A19-54
Version: 1.0
Stand: 19.07.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Addendum zu den Aufträgen A19-11 und A19-12

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.06.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-54

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ana Liberman
- Katharina Hirsch
- Petra Kohlepp
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Bewertung der Methodik der im Addendum zu bewertenden Daten	2
2.1.1 Ereigniszeitanalysen von schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4).....	2
2.1.2 Ereigniszeitanalysen von spezifischen UEs	2
2.1.3 Responderanalysen von EQ-5D VAS	3
2.2 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil	3
2.2.1 Ergebnisse.....	3
2.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	9
2.3 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	12
2.3.1 Ergebnisse.....	12
2.3.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	17
2.4 Zusammenfassung	20
3 Literatur	21
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)	22
Anhang B – Ergänzende Darstellung der Responderanalysen der EQ-5D VAS	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)	5
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose)	10
Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	12
Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	14
Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: (Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose).....	16
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	17
Tabelle 8: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)	22
Tabelle 10: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)	26
Tabelle 11: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil).....	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimal important Difference
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.06.2019 mit ergänzenden Bewertungen zu den Aufträgen A19-11 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] und A19-12 (Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [2] beauftragt.

In seiner Stellungnahme vom 05.06.2019 [3] sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Auswertungen zur Studie CheckMate 214 vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4,5].

Der Auftrag des G-BA umfasst die folgende Bewertung:

- Bewertung der Ereigniszeitanalysen von schweren unerwünschten Ereignissen (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3–4)
- Bewertung der vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Ereigniszeitanalysen von spezifischen UEs
- Bewertung der Responderanalysen zur visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)

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

Im Folgenden werden die einzelnen vom G-BA beauftragten Punkte bearbeitet. Sie teilen sich wie folgt auf:

- In Abschnitt 2.1 erfolgt eine Bewertung der Methodik der zu bewertenden Daten zu Ereigniszeitanalysen von schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) und von spezifischen UEs sowie der Responderanalysen zur visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D).
- In den Abschnitten 2.2 und 2.3 erfolgt jeweils die Bewertung der Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) und der spezifischen UEs für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil.

2.1 Bewertung der Methodik der im Addendum zu bewertenden Daten

2.1.1 Ereigniszeitanalysen von schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Für die schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) hat der pU im Modul 4 seines Dossiers Analysen zur Zeit bis zum 1. Auftreten vorgelegt und dazu angegeben, dass in der Auswertung für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wird. Wie in der Dossierbewertung [1,2] beschrieben kann eine solche Operationalisierung zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen. Aus diesem Grund wurden in der Dossierbewertung das relative Risiko als Effektmaß zur Bewertung von schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) herangezogen.

In seiner Stellungnahme erklärt der pU, dass in den im Modul 4 vorliegenden Ereigniszeitanalysen jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt wurde. Eine solche Operationalisierung von schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) ist sachgerecht und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Wie in der Dossierbewertung [1,2] beschrieben wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt. Es können daher maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet werden.

2.1.2 Ereigniszeitanalysen von spezifischen UEs

Der pU legte in seinem Dossier Ergebnisse zu Anteilen von Patientinnen und Patienten mit UEs auf Ebene von Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Bezeichnungen (PTs) für häufige UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbrüche wegen UEs für die Fragestellungen 1 (Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risiko) und 2 (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risiko) vor. In der Dossierbewertung [1,2] wurden spezifische UEs auf Basis selbstberechneter relativer Risiken herangezogen.

In seiner schriftlichen Stellungnahme und im Nachgang der mündlichen Anhörung hat der pU Ereigniszeitanalysen zu den einzelnen häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) nachgereicht.

Wie in der Dossierbewertung [1,2] beschrieben bestehen in der Studie CheckMate 214 für beide betrachteten Teilpopulationen Unterschiede in den medianen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern zwischen den beiden Studienarmen. Mit Berücksichtigung der Größe der Unterschiede in den Beobachtungsdauern liefern Auswertungen der relativen Risiken interpretierbare Ergebnisse. Jedoch stellen in dieser Situation die Ereigniszeitanalysen eine geeignetere Analysemethode für die Bewertung von Nebenwirkungen dar und werden deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen UEs

Wie in der Dossierbewertung [1,2] beschrieben wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen UEs aufgrund potenziell informativer Zensierung und fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (nur für nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs) als hoch eingeschätzt. Es können daher maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet werden.

2.1.3 Responderanalysen von EQ-5D VAS

Die vom pU für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) vorgelegten Responderanalysen zur Verschlechterung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte sind, wie bereits in der Dossierbewertung [1,2] beschrieben, nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Die Auswertung der mittleren Änderung stellt für die Bewertung die relevante Auswertung dar. Die Responderanalysen zur EQ-5D VAS für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden ergänzend in Anhang B dargestellt.

2.2 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil

2.2.1 Ergebnisse

Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zur Zeit bis zum 1. Auftreten von schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) bei Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem 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					
Nebenwirkungen					
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) ^b	333	4,21 [3,06; 5,32] 244 (73,3)	329	2,14 [1,91; 2,86] 260 (79,0)	0,66 [0,55; 0,79]; < 0,001
a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1–2, 3–6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS b: 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) bei Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Durch die Auswertung der Zeit bis zum 1. Auftreten von schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) im Vergleich zu dem in der Dossierbewertung A19-11 bzw. A19-12 [1,2] herangezogenen relativen Risiko ergibt sich ein zusätzlicher Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab.

Spezifische UEs

Tabelle 2 zeigt Ergebnisse zu spezifischen UEs für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil, die auf Grundlage der nachgereichten Ereigniszeitanalysen ausgewählt wurden. In den Fällen, in denen das Hazard Ratio aus den Überlebenszeitanalysen aufgrund von 0 Ereignissen in einem Studienarm nicht berechenbar war, wurden weiterhin relative Risiken dargestellt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	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 (%)	
Nebenwirkungen					
Spezifische UEs					
Schleimhautentzündung (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	k. A. 1 (0,3)	329	k. A. 10 (3,0)	0,10 [0,01; 0,74]; k. A.
Unwohlsein (PT, UE)	333	k. A. 8 (2,4)	329	k. A. 21 (6,4)	0,36 [0,16; 0,81]; k. A.
Ödem (PT, UE)	333	k. A. 4 (1,2)	329	k. A. 18 (5,5)	0,21 [0,07; 0,63]; k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	333	k. A. 238 (71,5)	329	k. A. 287 (87,2)	0,46 [0,39; 0,55]; k. A.
Diarrhö (PT, SUE)	333	k. A. 11 (3,3)	329	k. A. 2 (0,6)	5,53 [1,23; 24,97]; k. A.
Pruritus (PT, UE)	333	k. A. 126 (37,8)	329	k. A. 38 (11,6)	3,85 [2,68; 5,54]; k. A.
Ausschlag (PT, UE) ^b	333	k. A. 88 (26,4)	329	k. A. 57 (17,3)	1,57 [1,12; 2,20]; k. A.
palmar-plantares Erythroderma (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	k. A. 1 (0,3)	329	k. A. 25 (7,6)	0,04 [0,01; 0,28]; k. A.
Änderungen der Haarfarbe (PT, UE)	333	k. A. 0 (0)	329	k. A. 19 (5,8)	RR: 0,03 [0,00; 0,42]; < 0,001 ^c
gelbe Hautfarbe (PT, UE) ^d	333	k. A. 0 (0)	329	k. A. 31 (9,4)	RR: 0,02 [0,00; 0,26]; < 0,001 ^c
Myalgie (PT, UE)	333	k. A. 51 (15,3)	329	k. A. 23 (7,0)	2,27 [1,39; 3,72]; k. A.
Influenza, (PT, UE)	333	k. A. 17 (5,1)	329	k. A. 5 (1,5)	3,14 [1,15; 8,52]; k. A.
Pneumonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	k. A. 10 (3,0)	329	k. A. 2 (0,6)	4,96 [1,09; 22,64]; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	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 (%)	
Pneumonitis (PT, SUE)	333	k. A. 11 (3,3)	329	k. A. 0 (0)	RR: 22,72 [1,34; 384,05]; < 0,001 ^c
Epistaxis (PT, UE)	333	k. A. 5 (1,5)	329	k. A. 46 (14,0)	0,09 [0,03; 0,22]; k. A.
Hyperglykämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	k. A. 14 (4,2)	329	k. A. 3 (0,9)	4,31 [1,23; 15,08]; k. A.
Appetit vermindert (PT, UE)	333	k. A. 66 (19,8)	329	k. A. 95 (28,9)	0,62 [0,45; 0,85]; k. A.
Geschmacksstörung (PT, UE)	333	k. A. 22 (6,6)	329	k. A. 109 (33,1)	0,16 [0,10; 0,25]; k. A.
endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	k. A. 22 (6,6)	329	k. A. 1 (0,3)	2,62 [3,05; > 99,99]; k. A.
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	k. A. 9 (2,7)	329	k. A. 58 (17,6)	0,13 [0,07; 0,27]; k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	333	k. A. 14 (4,2)	329	k. A. 44 (13,4)	0,30 [0,17; 0,55]; k. A.
Sehen verschwommen (PT, UE)	333	k. A. 19 (5,7)	329	k. A. 5 (1,5)	3,61 [1,35; 9,69]; k. A.

a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach IMDC-Score (1–2, 3–6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS
b: bei PT Ausschlag makulo-papulös (UE) liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab vor.
c: im Fall von 0 Ereignissen war das HR nicht berechenbar, herangezogen wird eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]); bei der Berechnung wurde der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet
d: bei PT Hautverfärbung (UE) liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab vor.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; 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

Durch die Betrachtung der Ereigniszeitanalysen ergeben sich keine maßgeblichen Unterschiede in der Auswahl von spezifischen UEs. Anders als bei Betrachtung der relativen Risiken wurden die UEs grippeähnliche Erkrankung (PT, UE) und Arthralgie (PT, UE) auf Grundlage der Ereigniszeitanalysen nicht als spezifische UEs ausgewählt (zum Vergleich siehe [1,2]). Dagegen wurden die UEs Influenza, (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE) und Sehen verschwommen (PT, UE) als spezifische UEs in die Auswahl aufgenommen.

In den im vorliegenden Addendum bewerteten Daten zu UEs 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:

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

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

- spezifische UEs (UEs, SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad 3–4])
 - Diarrhö (PT, SUE)
 - Pruritus (PT, UE)
 - Ausschlag (PT, UE)
 - Myalgie (PT, UE)

- Influenza (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])
- Sehen verschwommen (PT, UE)

Wie in der Dossierbewertung [1,2] beschrieben zeigen sich für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib auch Nachteile bei

- SUEs und
- Abbruch wegen UEs.

Insgesamt liegen weiterhin 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 (zur Begründung siehe Dossierbewertung [1,2]).

Tabelle 3 und Tabelle 9 in Anhang A zeigen die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte zu Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-11 bzw. A19-12 und des vorliegenden Addendums für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem Risikoprofil.

Im Vergleich zur Dossierbewertung ergeben sich nur wenige Änderungen in den Ergebnissen zu spezifischen UEs:

- 1 positiver (Appetit vermindert [PT]) und 2 negative Effekte (Influenza und Sehen verschwommen [jeweils PT]) kommen bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs hinzu
- 2 negative Effekte bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs fallen weg (grippeähnliche Erkrankung und Arthralgie [jeweils PT])

Die Effektrichtung ändert sich bei keinem der ausgewählten spezifischen UEs und das Ausmaß des Zusatznutzens ändert sich nur bei einigen wenigen spezifischen UEs. Die einzelnen Änderungen des Ausmaßes des Effektes im Vergleich zur Dossierbewertung sind in der Tabelle 9 gekennzeichnet.

In der Gesamtschau sind die Vorteile und Nachteile von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib bei Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil auch unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen 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. Dies entspricht der Einschätzung in der Dossierbewertung [1,2].

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich entsprechend der in der Dossierbewertung [1,2] beschriebenen Methodik keine Effektmodifikation durch die relevanten Subgruppenmerkmale. Für die spezifischen UEs liegen keine Subgruppenanalysen vor.

2.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Tabelle 3 und Tabelle 9 zeigen die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für schwere UEs und spezifische UEs für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem Risikoprofil.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose)

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
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 9,1 vs. 20,8 Monate HR: 1,38 [1,11; 1,71] HR: 0,73 [0,58; 0,90] ^d p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Median: 4,21 vs. 2,14 HR: 0,66 [0,55; 0,79]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,51 [1,09; 2,09] HR: 0,66 [0,48; 0,92] ^d p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Spezifische UEs		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unwohlsein ▪ Appetit verringert 	.. ^e	geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ▪ Schleimhautentzündung ▪ Änderungen der Haarfarbe ▪ gelbe Hautfarbe ▪ Ödem ▪ Epistaxis ▪ Geschmacksstörung 	.. ^e	geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<ul style="list-style-type: none"> ▪ palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom ▪ Hypertonie ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 	.. ^e	geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose) (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
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Influenza ▪ Ausschlag ▪ Pneumonie 	-. ^e	höherer Schaden, Ausmaß: gering
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö ▪ Pruritus ▪ Myalgie ▪ Sehen verschwommen ▪ Hyperglykämie 	-. ^e	höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<ul style="list-style-type: none"> ▪ endokrine Erkrankungen ▪ Pneumonitis 	-. ^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 siehe Tabelle 9.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil bei schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) ein zusätzlicher Vorteil im Vergleich zur Dossierbewertung. Weiterhin ergeben sich durch die nachgereichten Überlebenszeitanalysen nur wenige Änderungen in der Bewertung der Ergebnisse zu spezifischen UEs im Vergleich zur Dossierbewertung. Die Ergebnisse beruhen weitgehend auf den gleichen Ereignissen. Die Effektrichtung der ausgewählten spezifischen UEs ändert sich in keinem Fall, auch das Ausmaß des Zusatznutzens ändert sich nur bei einigen spezifischen UEs. Insgesamt ergeben sich dadurch keine Änderungen in der Aussage zu Nebenwirkungen und somit auch keine Änderung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

2.3.1 Ergebnisse

Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse zur Zeit bis zum 1. Auftreten von schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) bei Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:

Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem 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					
Nebenwirkungen					
schwere UEs (CTCAE- Grad 3–4) ^b	90	2,76 [1,58; 4,86] 71 (78,9)	87	1,35 [0,85; 2,10] 76 (87,4)	0,57 [0,41; 0,81]; 0,001
a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1–2, 3–6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS					
b: 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) bei Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Zusätzlich zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe unten). Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten von mindestens 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib. Für Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Durch die Auswertung der Zeit bis zum 1. Auftreten von schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) im Vergleich zu dem in der Dossierbewertung A19-11 bzw. A19-12 [1,2] herangezogenen relativen Risiko zeigt sich bei Patientinnen und Patienten von mindestens 65 Jahren ein zusätzlicher Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab.

Spezifische UEs

Tabelle 5 zeigt Ergebnisse zu spezifischen UEs, die auf Grundlage der nachgereichten Ereigniszeitanalysen ausgewählt wurden. In den Fällen, in denen das Hazard Ratio aus den Überlebenszeitanalysen aufgrund von 0 Ereignissen in einem Studienarm nicht berechenbar war, wurden weiterhin relative Risiken dargestellt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	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 (%)	
Nebenwirkungen					
Spezifische UEs					
Stomatitis (PT, UE)	90	k. A. 2 (2,2)	87	k. A. 15 (17,2)	0,12 [0,03; 0,51]; k. A.
Fieber (PT, UE)	90	k. A. 26 (28,9)	87	k. A. 9 (10,3)	2,71 [1,26; 5,80]; k. A.
Schleimhautentzündung (PT, UE)	90	k. A. 1 (1,1)	87	k. A. 25 (28,7)	0,03 [0,00; 0,21]; k. A.
Epistaxis (PT, UE)	90	k. A. 1 (1,1)	87	k. A. 9 (10,3)	0,09 [0,01; 0,74]; k. A.
Pruritus (PT, UE)	90	k. A. 22 (24,4)	87	k. A. 7 (8,0)	2,94 [1,25; 6,95]; k. A.
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	90	k. A. 0 (0)	87	k. A. 7 (8,0)	RR: – ^b ; 0,007 ^c
Geschmacksstörung (PT, UE)	90	k. A. 7 (7,8)	87	k. A. 24 (27,6)	0,22 [0,09; 0,51]; k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	90	k. A. 8 (8,9)	87	k. A. 17 (19,5)	0,34 [0,15; 0,82]; k. A.
Hypothyreose (PT, UE)	90	k. A. 5 (5,6)	87	k. A. 16 (18,4)	0,23 [0,08; 0,63]; k. A.
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	90	k. A. 7 (7,8)	87	k. A. 17 (19,5)	0,38 [0,16; 0,92]; k. A.
Thrombozytopenie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	90	k. A. 0 (0)	87	k. A. 7 (8,0)	RR: – ^b ; 0,007 ^c
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	90	k. A. 4 (4,4)	87	k. A. 11 (12,6)	0,20 [0,05; 0,71]; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (Fortsetzung)

<p>a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach IMDC-Score (1–2, 3–6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS</p> <p>b: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>c: Im Fall von 0 Ereignissen war das HR nicht berechenbar, herangezogen wird eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]); bei der Berechnung wurde der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; 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</p>
--

Durch die Betrachtung der Ereigniszeitanalysen ergeben sich keine maßgeblichen Unterschiede in der Auswahl der spezifischen UEs. Anders als bei Betrachtung der relativen Risiken wurde das UE Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) auf Grundlage der Ereigniszeitanalysen nicht als spezifische UEs ausgewählt (zum Vergleich siehe [1,2]). Dagegen wurde auf Grundlage der Ereigniszeitanalysen zusätzlich das UE Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4]) als spezifische UEs ausgewählt (zum Vergleich siehe [1,2]).

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

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

Im Vergleich zur Dossierbewertung ergeben sich nur wenige Änderungen in den Ergebnissen zu spezifischen UEs:

- 1 positiver Effekt kommt bei schweren UEs hinzu (Hypertonie [PT])
- 1 negativer Effekt fällt bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs weg (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths [SOC]).

Die Effektrichtung ändert sich bei keinem der ausgewählten spezifischen UEs und das Ausmaß des Zusatznutzens ändert sich nur bei einigen wenigen spezifischen UEs. Die einzelnen Änderungen des Ausmaßes des Effektes im Vergleich zur Dossierbewertung sind in der Tabelle 7 gekennzeichnet.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die Methodik für die Betrachtung von Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren sowie die betrachteten relevanten Subgruppenmerkmale sind in der Dossierbewertung [1,2] beschrieben.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) bei Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risiko. Für die spezifischen UEs liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: (Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	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					
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)^b					
Alterskategorisierung III					
< 65 Jahre	58	2,33 [1,38; 3,88] 48 (82,8)	53	1,77 [1,18; 2,79] 46 (86,8)	0,70 [0,46; 1,07]; 0,094
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	24	5,13 [0,82; 12,62] 17 (70,8)	27	0,99 [0,69; 3,81] 23 (85,2)	0,47 [0,24; 0,92]; 0,024
≥ 75 Jahre	8	2,71 [0,16; n. b.] 6 (75,0)	7	0,49 [0,13; 0,72] 7 (100,0)	0,06 [0,01; 0,54]; 0,002
Gesamt					Interaktion ^c : 0,022
a: HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank Test					
b: 100 Tage Nachbeobachtung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung					
c: Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert nach Behandlung und Alterskategorien, sowie einem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Alterskategorien					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) liegt bei Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre) vor.

Bei Patientinnen und Patienten mit < 65 Jahren zeigt sich für den Endpunkt schwere UEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für

Patientinnen und Patienten mit < 65 Jahren kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Bei Patientinnen und Patienten mit ≥ 65 Jahren bis < 75 Jahren sowie mit ≥ 75 Jahren liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

2.3.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Tabelle 7 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für schwere UEs und spezifische UEs für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil. Die einzelnen Änderungen des Ausmaßes des Effektes im Vergleich zur Dossierbewertung sind in der Tabelle 7 gekennzeichnet.

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)		
Alter		
< 65 Jahre	Median: 2,33 vs. 1,77 HR: 0,70 [0,46; 1,07]; p = 0,094	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	Median: 5,13 vs. 0,99 0,47 [0,24; 0,92]; p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,0$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
≥ 75 Jahre	Median: 2,71 vs. 0,49 0,06 [0,01; 0,54]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Spezifische UEs		
Stomatitis (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,12 [0,03; 0,51]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (PT, UE)	Median: k. A. HR: 2,71 [1,26; 5,80] HR: 0,37 [0,17; 0,79] ^c ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schleimhautentzündung (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,03 [0,00; 0,21]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Epistaxis (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,09 [0,01; 0,74]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich ^d
Pruritus (PT, UE)	Median: k. A. HR: 2,94 [1,25; 6,95] HR: 0,34 [0,14; 0,80] ^c ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering ^e
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndro- m (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	0,0 % vs. 8 % RR – ^f p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Geschmacksstörung (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,22 [0,09; 0,51]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	Median: k. A. HR: 0,34 [0,15; 0,82]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Hypothyreose (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,23 [0,08; 0,63]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	Median: k. A. HR: 0,38 [0,16; 0,92]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,0 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Thrombozytopenie (PT, schweres UE [CTCAE- Grad 3–4])	0 % vs. 8 % RR: – ^f p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	Median: k. A. HR: 0,20 [0,05; 0,71]; p = k. A. 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: Bei Betrachtung von relativen Risiken ergibt sich ein Effekt mit Ausmaß gering e: Bei Betrachtung von relativen Risiken ergibt sich ein Effekt mit Ausmaß beträchtlich f: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil von mindestens 65 Jahren bei schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4) ein zusätzlicher Vorteil im Vergleich zur Dossierbewertung. Weiterhin ergeben sich durch die nachgereichten Überlebenszeitanalysen nur wenige Änderungen in der Bewertung der Ergebnisse zu spezifischen UEs im Vergleich zur Dossierbewertung. Die Ergebnisse beruhen weitgehend auf den gleichen Ereignissen. Die Effektrichtung der ausgewählten spezifischen UEs ändert sich in keinem Fall, auch das Ausmaß des Zusatznutzens ändert sich nur bei einigen spezifischen UEs.

Insgesamt ergeben sich dadurch keine Änderungen in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten bzw. im vorliegenden Addendum dargestellten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab (bzw. Ipilimumab + Nivolumab) für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom aus der Dossierbewertung A19-11 bzw. 19-12 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-11 bzw. 19-12 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: 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
<p>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.</p> <p>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 Dossierbewertung [1,2]). Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die die oben beschriebenen Charakteristika aufweisen.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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 A19-11 [online]. 13.05.2019 [Zugriff: 15.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 766). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-11_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-12 [online]. 13.05.2019 [Zugriff: 15.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 767). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-12_Ipilimumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme vom 01.07.2019 zum IQWiG-Bericht Nr. 766: Nivolumab (Nierenzellkarzinom) und IQWiG-Bericht Nr. 767: Ipilimumab (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-11 und Auftrag A19-12. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/440/#tab/stellungnahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.02.2019 [Zugriff: 17.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/439/#dossier>.
5. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (YERVOY): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.02.2019 [Zugriff: 17.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/440/#dossier>.
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.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Spezifische UEs		
Schleimhautentzündung (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	Median: k. A. HR: 0,10 [0,01; 0,74]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko < 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Unwohlsein (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,36 [0,16; 0,81]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Ödem (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,21 [0,07; 0,63]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	Median: k. A. HR: 0,46 [0,39; 0,55]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich ^c
Diarrhö (PT, SUE)	Median: k. A. HR: 5,53 [1,23; 24,97] HR: 0,18 [0,04; 0,81] ^d ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pruritus (PT, UE)	Median: k. A. HR: 3,85 [2,68; 5,54] HR: 0,26 [0,18; 0,37] ^d ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem
Risikoprofil) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Ausschlag (PT, UE)	Median: k. A. HR: 1,57 [1,12; 2,20] HR: 0,64 [0,45; 0,89] ^d ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom (PT, schweres UE [CTCAE- Grad 3–4])	Median: k. A. HR: 0,04 [0,01; 0,28]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^e	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ und Risiko $\geq 5 \%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Änderungen der Haarfarbe (PT, UE)	0 % vs. 5,8 % RR: 0,03 [0,00; 0,42] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
gelbe Hautfarbe (PT, UE)	0 % vs. 9,4 % RR: 0,02 [0,00; 0,26] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Myalgie (PT, UE)	Median: k. A. HR: 2,27 [1,39; 3,72] HR: 0,44 [0,27; 0,72] ^d ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Influenza (PT, UE)	Median: k. A. HR: 3,14 [1,15; 8,52] HR: 0,32 [0,12; 0,87] ^d ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Pneumonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	Median: k. A. HR: 4,96 [1,09; 22,64] HR: 0,20 [0,04; 0,92] ^d ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem
Risikoprofil) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Pneumonitis (PT, SUE)	3,3 % vs. 0% RR: 22,72 [1,34; 384,05] ^f RR: 0,04 [0,00; 0,746] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Epistaxis (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,09 [0,03; 0,22]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hyperglykämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	Median: k. A. HR: 4,31 [1,23; 15,08] HR: 0,23 [0,07; 0,81] ^d ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich ^g
Appetit vermindert (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,62 [0,45; 0,85]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Geschmacksstörung (PT, UE)	Median: k. A. HR: 0,16 [0,10; 0,25]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE- Grad 3–4])	Median: k. A. HR: 2,62 [3,05; > 99,99] HR: 0,38 [< 0,01; 0,33] ^c ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^e	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für spezifische UEs:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Patientinnen und Patienten mit intermediärem
Risikoprofil) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Hypertonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])	Median: k. A. HR: 0,13 [0,07; 0,27]; p = k. A. 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])	Median: k. A. HR: 0,30 [0,17; 0,55]; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Sehen verschwommen (PT, UE)	Median: k. A. HR: 3,61 [1,35; 9,69] HR: 0,28 [0,10; 0,74] ^e ; p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<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: Bei Betrachtung von relativen Risiken ergibt sich ein Effekt mit Ausmaß gering. d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e: Die Ergebnissicherheit wird als hoch angesehen, da die Beobachtung eines derart großen Effekts nicht allein aufgrund potenziell informativer Abbruchgründe erklärbar ist. f: Zusatznutzens im Fall von 0 Ereignissen war das HR nicht berechenbar, weswegen eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]) durchgeführt wurden; bei der Berechnung wurde der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. g: Bei Betrachtung von relativen Risiken ergibt sich ein Effekt mit Ausmaß erheblich. HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; 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>		

Anhang B – Ergänzende Darstellung der Responderanalysen der EQ-5D VAS

Tabelle 10: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich:

Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie	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					
Morbidität					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^b)					
MID 7 Punkte (ergänzend dargestellt)	334	28,58 [26,32; n. e.] 120 (35,9)	333	25,59 [20,96; 27,83] 132 (39,6)	0,78 [0,61; 1,01]; 0,057
MID 10 Punkte (ergänzend dargestellt)	334	29,96 [26,51; n. e.] 116 (34,7)	333	26,25 [23,95; 28,03] 126 (37,8)	0,80 [0,62; 1,03]; 0,086
<p>a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1–2, 3–6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS sowie adjustiert nach Wert zu Baseline</p> <p>b: Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn die Werte um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patientinnen und Patienten, deren Werte sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In die Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der Follow-up-Zeitpunkte ein.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 11: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

Studie Endpunktkategorie	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 (%)	
CheckMate 214					
Morbidität					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^b)					
MID 7 Punkte (ergänzend dargestellt)	91	26,32 [21,42; n. e.] 29 (31,9)	89	21,91 [15,05; n. e.] 23 (25,8)	0,64 [0,36; 1,13]; 0,122
MID 10 Punkte (ergänzend dargestellt)	91	26,32 [21,42; n. e.] 29 (31,9)	89	21,91 [15,05; n. e.] 22 (24,7)	0,67 [0,38; 1,21]; 0,184
a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach IMDC-Score (1–2, 3–6) und Region (USA, Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt) gemäß IVRS sowie adjustiert nach Wert zu Baseline					
b: Als bestätigte Verschlechterung wird gewertet, wenn die Werte um mindestens 7 bzw. 10 Punkte verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patientinnen und Patienten, deren Werte in den nicht klinisch relevanten Bereich verbessern, werden zensiert. In die Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der Follow-up-Zeitpunkte ein.					
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					