

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	5. Juni 2019
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Nierenzellkarzinom), Nr. 767, A19-12, Version 1.0, Stand: 13.05.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierenzellkarzinome (RCC) machen 90 % der Nierentumore bei Erwachsenen aus, davon sind 70 % klarzellige RCC (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren für Männer und 72 Jahren für Frauen. Die Prognose ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 53 % bei Patienten mit Stadium III nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) relativ gut. Im Stadium IV fällt die relative 5-Jahres-Überlebensrate auf 18 % (1).</p> <p>Ipilimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der an ein Antigen aktivierter zytotoxischer T-Lymphozyten bindet (Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 = CTL-4). Diese Bindung verstärkt die T-Zell-vermittelte Immunantwort, die zum Tod der Tumorzellen führen soll (2;3).</p> <p>Ipilimumab wurde erstmals im Jahr 2011 zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, zugelassen. Nach mehreren Zulassungserweiterungen wurde Ipilimumab 2019 in Kombination mit Nivolumab für die „Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil“ zugelassen (2). In der vorliegenden Stellungnahme soll Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab in der dieser Indikation beurteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ipilimumab + Nivolumab</p> <table border="1" data-bbox="331 619 1240 986"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 619 465 683">Frage- stellung</th> <th data-bbox="465 619 920 683">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="920 619 1240 683">zweckmäßige Vergleichs- therapie des G-BA^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 683 465 836">1</td> <td data-bbox="465 683 920 836">erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)</td> <td data-bbox="920 683 1240 836">Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 836 465 986">2</td> <td data-bbox="465 836 920 986">erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)</td> <td data-bbox="920 836 1240 986">Temsirolimus oder Sunitinib</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 995 1240 1098">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p data-bbox="331 1104 1240 1129">IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p> <p data-bbox="331 1155 1240 1351">Die vom G-BA vorgegebenen ZVT Sunitinib oder Pazopanib für die Patientengruppe mit intermediärem Risiko sowie Temsirolimus oder Sunitinib für Patienten mit ungünstigem Risiko sind für die AkdÄ nachvollziehbar. Sie entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Deutschen Krebshilfe (4).</p>	Frage- stellung	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichs- therapie des G-BA ^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	
Frage- stellung	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichs- therapie des G-BA ^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									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ wäre ein dreiarmer Vergleich von Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab und Sunitinib aussagekräftiger gewesen. Die gewählte Kombination lässt die Frage unbeantwortet, ob die zusätzliche Gabe von Ipilimumab zu einer Verbesserung der Wirksamkeit der Immuntherapie führt. Daten zu diesem Vergleich liegen bisher nicht vor. Im März 2019 hat nun der pU eine Phase-3b-Studie begonnen, in der Ipilimumab + Nivolumab vs. Nivolumab-Monotherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil verglichen wird (5).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 4</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In das Verfahren wurde die zulassungsrelevante Studie CheckMate 214 eingeschlossen, eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Ipilimumab + Nivolumab gegen Sunitinib (6).</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit unvorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem RCC im Stadium IV nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeschlossen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≥ 70 %). Weitere Einschlusskriterien waren messbare Läsionen nach RECIST (Version 1.1). Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem RCC, mit aktiven Hirnmetastasen, Autoimmunerkrankungen sowie immunsuppressiver Behandlung wurden ausgeschlossen.</p> <p>Patienten wurden unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurden Patientinnen und Patienten entsprechend ihrem Risiko gemäß International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (7) eingestuft und dementsprechend unterschieden zwischen intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (= Zielpopulation der vorliegenden</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung) und günstigem Risikoprofil. Danach galt das Risikoprofil der Patienten, die ≥ 1 der prognostischen Faktoren des IMDC-Score aufwiesen, als intermediär/ungünstig (Karnofsky-Index $\leq 70\%$, < 1 Jahr zwischen der Diagnose und Randomisierung, Hämoglobin unterhalb des unteren Normwertes, Kalzium (korrigierter Wert) oberhalb des unteren Normwertes, absolute Neutrophilenzahl über Normwert, absolute Thrombozytenzahlen über Normwert).</p> <p>Insgesamt wurden nach Randomisierung 550 Patienten im Arm mit Ipilimumab + Nivolumab und 546 im Arm mit Sunitinib der Studie randomisiert zugeteilt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Region (USA vs. Kanada; Westeuropa, Nordeuropa vs. Rest der Welt) und nach IMDC-Score-Prognosegruppe (günstig: kein Risikofaktor; intermediär 1–2 Faktoren; ungünstig 3–6 Faktoren).</p> <p>Der pU betrachtet die Patientenpopulation mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil gemeinsam. Der G-BA hat dagegen daraus für die Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen gebildet (Fragestellungen 1 und 2).</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Festlegung des G-BA zu.</i></p> <p>Dosierung</p> <p>In einer Induktionsphase über zwölf Wochen erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe der Studie alle drei Wochen 3 mg/kg Körpergewicht (KG) Nivolumab (intravenös (i. v.) über 60 Minuten) in Kombination mit 1 mg/kg KG Ipilimumab (i. v. über 30 Minuten). In der Erhaltungsphase wurde 3 mg/kg KG Nivolumab (i. v. über 60 Minuten) alle zwei Wochen verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt im Rahmen des Sechs-Wochen-Zyklus täglich 50 mg Sunitinib peroral über vier Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Einnahmepause.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das verwendete Dosierungsschema der Nivolumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase der Zulassungsstudie CheckMate 214 weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab (8). Das IQWiG sieht in seiner Bewertung in der Abweichung vom Dosierungsschema keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte. Zudem hat der pU bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Änderung der zugelassenen Dosierung beantragt. Auch für das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA sind im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit die Dosierungsschemata in der vorliegenden Indikation vergleichbar.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</i></p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 23–33, 43–49</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Koprimäre Endpunkte der Studie sind Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechraten (ORR). Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (patient-reported outcomes) sowie Nebenwirkungen.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu.</i></p> <p>Nachfolgend werden die relevanten Ergebnisse in den beiden Therapiearmen Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib und deren Bewertung durch das IQWiG beschrieben.</p> <p>Mortalität (OS)</p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 69; Dossier pU Modul 4J S. 93–96</p>	<p>37,1 % vs. 47,7 %; Hazard Ratio (HR) 0,70 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,55–0,88); p = 0,003</p> <p>Das IQWiG sieht für den Endpunkt OS einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination von Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib und leitet daraus einen Hinweis für einen Zusatznutzen für Ipilimumab + Nivolumab ab.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu. Der Vorteil für das OS blieb auch nach einem – durch ein spätes Amendment zugelassenen Cross-over von Patienten aus dem Sunitinib-Arm in den Ipilimumab + Nivolumab-Arm bestehen.</i></p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 63,7 % vs. 76,4 %; HR 0,58 (95 % CI 0,41–0,83); p = 0,003 <p>Das IQWiG sieht für den Endpunkt OS einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination von Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib und leitet daraus einen Hinweis für einen Zusatznutzen für Ipilimumab + Nivolumab ab.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p>Morbidität</p> <p>Zusätzlich zu den Daten zum OS stellt der pU Ergebnisse zum PFS und zur ORR dar. Er stützt darauf zwar nicht seine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt OS, weist bei der Beschreibung des Zusatznutzens aber auf die Ergebnisse dieser Endpunkte hin, die die Robustheit des Effektes beim OS bestätigen sollen (9). Die beiden Endpunkte basieren auf radiologischen Verfahren unter Verwendung der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4J S. 93–96</p> <p>Dossier pU Modul 4J S. 97–99</p>	<p>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Version 1.1). Die Beurteilung der Progression erfolgt daher maßgeblich über bildgebende Verfahren (IRRC, Independent Radiology Review Committee) und der Bestätigung durch den Prüfarzt und nicht über von dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Die Endpunkte werden vom IQWiG nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Selbst bei Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Daten zum PFS können diese nach Auffassung der AkdÄ nicht die Robustheit des Effekts beim OS bestätigen. Diese zeigen, dass das PFS sowohl bei den Patienten mit intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil den Wert Null erreicht (nach 30 bzw. 33 Monaten) (siehe Dossier pU, Modul 4 J, S. 96). Eine Langzeitremission oder eine Heilung und daraus resultierend eine Verbesserung des OS sind somit nicht zu erwarten.</p> <p><u>PFS</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 60,5 % vs. 69,1 %; HR 0,89 (95 % CI 0,73–1,08); p = 0,231 <p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 71,4 % vs. 89,9 %; HR 0,53 (95 % CI 0,37–0,75); p = 0,0002 <p><u>ORR</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 41,6 % vs. 29,7 %; RR 1,40 (95 % CI 1,14–1,72); p = 0,0014 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ereignisraten (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 41,8 % vs. 14,6 %; RR 2,86 (95 % CI 1,64–4,99); $p < 0,0001$ <p><u>Symptomatik: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease-related Symptoms (FKSI-DRS)</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Änderung im Studienverlauf Mittelwert (MW) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 2,53 vs. 1,50; Mittelwertdifferenz (MD) 1,03 (95 % CI 0,58–1,47); $p < 0,001$ <p>Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Um die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 % CI der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials für das IQWiG ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS).</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 3,52 vs. 2,70; MD 0,82 (95 % CI –0,30 bis 1,94); $p = 0,149$ 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Gesundheitszustand: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D VAS)</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 5,82 vs. 1,77; MD 4,06 (95 % CI 1,53–6,58); p = 0,002 <p>Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Das 95 % CI 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 für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 7,32 vs. 7,35; MD 1,31 (95 % CI –3,58 bis 6,20); p = 0,598 <p>Das IQWiG sieht für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), erhoben anhand des generischen European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens und der dazugehörigen visuellen Analogskala (EQ-VAS), keinen statistisch signifikanten Vorteil zwischen den Behandlungsarmen. Daraus leitet sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib ab, ein Zusatznutzen ist somit für das IQWiG nicht belegt.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 5,43 vs. 1,78; MD 3,64 (95 % CI 2,05–5,24); p < 0,001 <p>Es zeigt sich für den Gesamtscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab. Hierbei liegt das 95 % CI der SMD (Hedges' g) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für das IQWiG unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab im</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G-Gesamtscore).</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 3,57 vs. 3,59; MD 2,00 (95 % CI –1,74 bis 5,73); p = 0,293 <p>Das IQWiG sieht für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G-Gesamtscore) keinen statistisch signifikanten Vorteil zwischen den Behandlungsarmen. Daraus leitet sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib ab, ein Zusatznutzen ist somit für das IQWiG nicht belegt.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 57,7 % vs. 44,1 %; HR 1,38 (95 % CI 1,11–1,71); p = 0,004 <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt SUE zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, dessen Ausmaß gering ist.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 66,7 % vs. 65,5 %; HR 0,89 (95 % CI 0,62–1,29); p = 0,551 <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib und ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4)</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 73,3 % vs. 79,0 %; Relatives Risiko (RR) 0,93 (95 % CI 0,85–1,01); p = 0,084 <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 78,9 % vs. 87,4 %; RR 0,90 (95 % CI 0,79–1,03); p = 0,142 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt schwere UE zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib und ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Abbruch wegen UE</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 28,5 % vs. 18,5 %; HR 1,51 (95 % CI 1,09–2,09); p = 0,012 <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, dessen Ausmaß gering ist.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 25,6 % vs. 28,7 %; HR 0,73 (95 % CI 0,41–1,29); p = 0,272 <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Immunvermittelte UE</u></p> <p><u>Fragestellung 1 + Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine verwertbaren Daten. <p><u>Spezifische UE</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Schleimhautentzündung (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 0,3 % vs. 3,0 %; RR 0,10 (95 % CI 0,01–0,77); p = 0,006 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich. <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 0,3 % vs. 7,6 %; RR 0,04 (95 % CI 0,01–0,29); p > 0,001 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß erheblich. <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Pneumonie (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 3,0 % vs. 0,6 %; RR 4,94 (95 % CI 1,09–22,37); p = 0,022 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß gering. <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonitis (schwerwiegendes UE) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 3,3 % vs. 0,0%; RR 22,72 (95 % CI 1,34–384,05); p < 0,001 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich. <i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i> • Hyperglykämie (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab + vs. Sunitinib): 4,2 % vs. 0,9 %; RR 4,61 (95 % CI 1,34–15,89); p < 0,007 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich. <i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i> • Endokrine Erkrankungen (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 6,6 % vs. 0,3 %; RR 21,74 (95 % CI 2,95–160,32); p < 0,001 IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß erheblich. <i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i> • Hypertonie (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 2,7 % vs. 17,6 %; RR 0,15 (95 % CI 0,08–0,30); p < 0,001 IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß erheblich. <i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i> • Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 7	<p>4,2 % vs. 13,4 %; RR 0,31 (95 % CI 0,18–0,56); p < 0,001</p> <p>IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß erheblich.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p>Insgesamt liegen Anhaltspunkte vor sowohl für einen geringeren als auch für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, dessen Ausmaß gering bis erheblich ist. Für einzelne spezifische UE wurden Hinweise auf einen geringeren oder höheren Schaden abgeleitet.</p> <p>„In der Gesamtschau sind diese Vorteile und Nachteile von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bei Nebenwirkungen ausgewogen. Es ergibt sich daher [für das IQWiG] für die Nebenwirkungen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.“</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fieber (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 28,9 % vs. 10,3 %; RR 2,79 (95 % CI 1,39–5,61); p = 0,002 <p>IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Pruritus (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 24,4 % vs. 8,0 %; RR 3,04 (95 % CI 1,37–6,75); p = 0,003 <p>IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 0,0 % vs. 8,0 %; RR keine Angabe (k. A.); p = 0,007 <p>IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwerwiegendes UE) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 8,9 % vs. 19,5 %; RR 0,45 (95 % CI 0,21–0,999); p = 0,044 <p>IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß gering.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 10,0 % vs. 2,3 %; RR k. A.; p = 0,036 <p>IQWiG-Bewertung: höherer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 7,8 % vs. 19,5 %; RR 0,40 (95 % CI 0,17–0,91); p = 0,024 <p>IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß gering.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib): 0,0 % vs. 8,0 %; RR k. A.; p = 0,007 <p>IQWiG-Bewertung: geringerer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar. <i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p> <p>Für die Endpunkte Stomatitis, Schleimhautentzündung, Epistaxis, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Geschmacksstörung, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Thrombozytopenie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib. Daraus leitet das IQWiG für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ab.</p> <p>Bei den Endpunkten Fieber, Pruritus und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib vor. Daraus leitet das IQWiG für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib ab.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 34–38</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 50–55</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Auf der Seite der positiven Effekte sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab für den Endpunkt OS sowie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) und Symptomatik (FKSI-DRS) (10).</p> <p>Bei den Nebenwirkungen gleichen sich für das IQWiG die Vorteile und Nachteile von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib aus, sodass es insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT gibt.</p> <p>Zusammenfassend sieht das IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem RCC und intermediärem Risikoprofil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zu.</i></p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Zusammenfassend ergeben sich für das IQWiG sowohl positive als auch negative Effekte mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis bzw. Anhaltspunkt) für Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC und ungünstigem Risikoprofil.</p> <p>Für den Endpunkt OS sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Darüber hinaus zeigt sich bei einer Reihe von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Schweregraden jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes.</p> <p>Demgegenüber sieht das IQWiG für drei Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (Fieber, Pruritus und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths) jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber Sunitinib.</p> <p>Zusammenfassend sieht das IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit ungünstigem Risikoprofil einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT Sunitinib.</p> <p><i>Die AkdÄ sieht im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG für Ipilimumab + Nivolumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT Sunitinib. Die vom pU vorgelegten Daten zum PFS können nach Auffassung der AkdÄ nicht die Robustheit des Effekts beim OS bestätigen (siehe oben). Der für die Erteilung eines erheblichen Zusatznutzen erforderliche Nachweis einer langfristigen Remission oder einer Heilung kann nicht gezeigt werden (11).</i></p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit intermediärem Risikoprofil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT Sunitinib.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit ungünstigem Risikoprofil sieht die AkdÄ im Gegensatz zum IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab gegenüber der ZVT Sunitinib.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Choueiri TK, Motzer RJ: Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 354-366.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Februar 2019.
3. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab + Yervoy® - Ipilimumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2019). EMA/902855/2019 Procedure No. EMEA/H/C/WS1278. Stand: 15. November 2018.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017Ol-I_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2019). Langversion 1.2, AWMF Registernummer: 043/017OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: April 2017.
5. An immunotherapy study of nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab alone in participants with advanced kidney cancer: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03873402>. Letzter Zugriff: 24. Mai 2019.
6. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277-1290.
7. Heng DY, Xie W, Regan MM et al.: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5794-5799.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Februar 2019.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
10. Cella D, Grunwald V, Escudier B 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: 297-310.
11. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> Letzter Zugriff: 4. Juni 2019.