

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	Nivolumab (Nierenzellkarzinom), Nr. 766, A19-11, 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>Der humane Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonale Antikörper Nivolumab bindet an den Programmed-Death-1(PD-1)-Rezeptor. Dadurch wird die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 gehemmt. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist es, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit überschießende Immunreaktionen zu unterbinden. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, indem die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation und die Zytokinausschüttung und somit die Immunantwort hemmt. Nivolumab hemmt diesen Regulationsweg und verstärkt damit die Tumorabwehrreaktion der T-Zellen (2).</p> <p>Nivolumab (Opdivo®) wurde im Juni 2015 erstmals zunächst als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms zugelassen (3;4). Im April 2016 erhielt Nivolumab die Zulassung zur Monotherapie des fortgeschrittenen RCC (4). In dieser Indikation sah die AkdÄ in ihrer Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung für Nivolumab einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten mit ungünstiger Prognose oder Karnofsky-Index < 90 % sowie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für weitere Patientengruppen. Bei der Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach Vortherapie mit Temsirolimus sah die AkdÄ keinen Zusatznutzen für den Wirkstoff, weil vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) keine Daten vorgelegt wurden (5).</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll Nivolumab in der Kombination mit Ipilimumab in der Indikation „Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil“ 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 Nivolumab + Ipilimumab</p> <table border="1" data-bbox="329 619 1243 986"> <thead> <tr> <th data-bbox="329 619 465 683">Frage- stellung</th> <th data-bbox="465 619 920 683">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="920 619 1243 683">zweckmäßige Vergleichs- therapie des G-BA^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="329 683 465 836">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 1243 836">Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib</td> </tr> <tr> <td data-bbox="329 836 465 986">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 1243 986">Temsirolimus oder Sunitinib</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="329 995 1243 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="329 1104 1243 1129">IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p> <p data-bbox="329 1155 1243 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 (6).</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 Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab-Monotherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil verglichen wird (7).</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 Nivolumab + Ipilimumab gegen Sunitinib (8).</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) (9) 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (2). 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 Ansprechrate (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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib und leitet daraus einen Hinweis für einen Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab-Arm bestehen.</i></p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisraten (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib und leitet daraus einen Hinweis für einen Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab 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 (10). 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab. Um die Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 % 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab. 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab. 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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 Erythrodyssäthesiesyndrom (schweres UE, CTCAE-Grad 3–4) (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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 (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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) (Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib. Daraus leitet das IQWiG für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib vor. Daraus leitet das IQWiG für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab 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)
IQWiG Dossier- bewertung S. 34–38	<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 Nivolumab + Ipilimumab für den Endpunkt OS sowie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) und Symptomatik (FKSI-DRS) (11).</p> <p>Bei den Nebenwirkungen gleichen sich für das IQWiG die Vorteile und Nachteile von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib aus, sodass es insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der ZVT.</p> <p><i>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zu.</i></p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 50–55	<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 Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der ZVT Sunitinib.</p> <p><i>Die AkdÄ sieht im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG für Nivolumab + Ipilimumab 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 (12).</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 Nivolumab + Ipilimumab 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 Nivolumab + Ipilimumab 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 "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Februar 2019.
3. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf (letzter Zugriff: 4. Juni 2019). EMA/CHMP/76688/2015 Procedure No. EMEA/H/C/003985/0000. Stand: 23. April 2015.
4. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2019). London, 4. April 2019.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nivolumab (Nierenzellkarzinom), Nr. 415, A16-24, Version 1.0, Stand: 28.07.2016. Berlin, 22. August 2016.
6. 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/043-017OI-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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.