

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertungen (Tabelle 2):

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus	Sunitinib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 2 legt der pU jedoch keine Daten vor.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnis Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie CA209-025 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab und Everolimus.

In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen mit mindestens einer aber nicht mehr als 2 antiangiogenetischen Vortherapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Darüber hinaus

durften die Patienten mit insgesamt nicht mehr als 3 systemischen Therapien vorbehandelt gewesen sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Erkrankung der Patienten musste weiterhin während oder nach der letzten Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate fortgeschritten sein. Die Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (entspricht einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %) befinden.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab oder Everolimus zugeteilt. Insgesamt wurden 821 Patienten (410 Patienten im Nivolumab- und 411 Patienten im Everolimus-Arm) randomisiert.

Die Patienten im Nivolumab-Arm erhielten alle 2 Wochen intravenös 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab, eine Dosismodifikation war nicht erlaubt. Die Patienten im Everolimus-Arm erhielten täglich 10 mg Everolimus zur oralen Einnahme, Dosismodifikationen konnten gemäß Fachinformation erfolgen.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Everolimus konnte in beiden Studienarmen auch nach initialem Progress der Erkrankung fortgeführt werden, sofern ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde. Dies erfolgte bei 44,1 % (179 von 406 Patienten) der Patienten im Nivolumab- und 46,1 % (183 von 397 Patienten) der Patienten im Everolimus-Arm. Nach weiterem Krankheitsprogress sollte die Therapie abgebrochen werden.

Die geplante Dauer der Studie CA209-025 hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Todesfällen ab. Eine geplante Interimsanalyse sollte nach 398 Todesfällen (70 % der für die finale Analyse erforderlichen 569 Todesfälle) erfolgen. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee einen statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) vor. Aus diesem Grund wird eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem MSKCC-Score durchgeführt. Für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von

Nivolumab im Vergleich zu Everolimus. Für Patienten mit günstigem und intermediärem MSKCC-Score gibt es weder für die beiden Merkmalsausprägungen getrennt noch für die metaanalytisch zusammengefasste Kategorie günstiger / intermediärer MSKCC-Score einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nivolumab und Everolimus und damit keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Morbidität

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms [FKSI-DRS]) und Gesundheitszustand (erhoben mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) unter Berücksichtigung des jeweiligen Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab.

Da ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) vorliegt, werden die Ergebnisse für Patienten mit einer oder 2 antiangiogenetischen Vorbehandlungen separat interpretiert. Für beide Patientengruppen ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus.

- schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Everolimus.

Da ein Hinweis auf Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vorliegt, werden die Ergebnisse separat für Männer und Frauen interpretiert. Demnach ergibt sich für Männer unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist daher für diese Patientengruppe nicht belegt.

- spezifische UE

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen (Verzerrung zuungunsten von Nivolumab) und des Fehlens von Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte wird nur eine qualitative Interpretation auf Basis von Raten vorgenommen. Liegen bei bekannter Verzerrung zuungunsten von Nivolumab statistisch signifikant weniger Ereignisse unter Nivolumab vor, so kann ein geringerer Schaden von Nivolumab abgeleitet werden.

Für das schwere spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergibt sich somit ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus. Wegen der möglichen subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich für die nicht schweren spezifischen UE Pneumonitis, Schleimhautentzündungen und Stomatitis ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden.

Für das nicht schwere UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt. Werden bei bekannter Verzerrung zuungunsten von Nivolumab statistisch signifikant mehr Ereignisse unter Nivolumab detektiert, so kann keine Aussage abgeleitet, ein höherer Schaden von Nivolumab aber nicht ausgeschlossen werden. Bei den nicht schweren spezifischen UE Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems und Myalgie ist dies der Fall.

Ergebnis Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

***Fragestellung 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie
Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score***

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte für Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Darüber hinaus liegen in der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte und Hinweise für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit unterschiedlichem Ausmaß vor. Auf der Seite der negativen Effekte kann ein höherer Schaden von Nivolumab nicht ausgeschlossen werden, der Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems betrifft.

Insgesamt wird der Mortalitätsvorteil von Nivolumab durch einen konsistenten Vorteil bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gestützt. Die negativen Effekte sind so gering, dass die Vorteile von Nivolumab insbesondere auch zum Gesamtüberleben dadurch nicht infrage gestellt werden.

Zusammenfassend gibt es für die Subgruppe der Patienten mit einem ungünstigen MSKCC-Score einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score

Für Patienten mit günstigem / intermediärem MSKCC-Score ist ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Darüber hinaus verbleiben aber bei der Betrachtung der Ergebnisse, die für die Gesamtpopulation und damit auch für Patienten mit einem günstigen / intermediären MSKCC-Score gelten, in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen Anhaltspunkte und Hinweise auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden von Nivolumab mit einem Ausmaß von nicht quantifizierbar bis erheblich. Auf der Seite der negativen Effekte kann ein höherer Schaden von Nivolumab nicht ausgeschlossen werden, der Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems betrifft. Insgesamt wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab daher als beträchtlich eingeschätzt.

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

***Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie
mit Temsirolimus***

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab nicht belegt.

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

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus	günstiger / intermediärer MSKCC-Score ungünstiger MSKCC-Score	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center			

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