

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 19.12.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV).

Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none">▪ allogene Stammzelltransplantation oder <ul style="list-style-type: none">▪ HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosismotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)
2	Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none">▪ Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

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.
ASCT: autologe Stammzelltransplantation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
HDCT: Hochdosismotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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

Ergebnisse zu Fragestellung 1 (Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da keine direkt vergleichenden randomisierten Studien vorliegen, führte der pU eine Informationsbeschaffung für RCT für indirekte Vergleiche, für nicht randomisierte vergleichende Studien sowie für weitere Untersuchungen durch. Der pU gibt an, auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert zu haben. Somit liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation (SCT) infrage kommen, vor.

Da der pU im Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, die für eine weitere SCT infrage kommen, vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2 (Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da keine direkt vergleichenden randomisierten Studien vorliegen, führte der pU eine Informationsbeschaffung für RCT für indirekte Vergleiche, für nicht randomisierte vergleichende Studien sowie für weitere Untersuchungen durch. Auf Basis der Suchergebnisse identifizierte der pU weitere Untersuchungen, die er für die Nutzenbewertung heranzieht. Dies sind für Nivolumab die beiden einarmigen Studien CA209-205 und CA209-039 sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive Studie Cheah 2016. Der auf dieser Basis durchgeführte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Maßgeblich hierfür sind folgende Gründe:

- Zum einen ist die Eignung der vom pU vorgelegten Studien zu Nivolumab fraglich. Der Grund hierfür ist, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien die Populationen nicht auf Patienten beschränken, die nicht für eine weitere SCT infrage kommen. Der pU legt keine Daten vor, aus denen hervorgeht, dass diese Patienten nicht für eine weitere SCT geeignet waren.
- Zum anderen bestehen hinsichtlich der Studie Cheah 2016 begründete Zweifel, dass sie für Fragestellung 2 geeignet ist. Es lässt sich ableiten, dass ein relevanter Teil der Patienten die erforderliche Vorbehandlung (ASCT gefolgt von einer Behandlung mit BV)

nicht erhielt. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass für einen Teil der Patienten der Studie Cheah 2016 eine weitere SCT noch infrage kam. Auch wurde ein relevanter Teil der Patienten mit im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffen behandelt.

Ungeachtet der fehlenden Eignung des vom pU vorgelegten Vergleichs liegen nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zudem liegen die vom pU präsentierten Effekte aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht in einer Größenordnung, dass sie nicht mehr allein als durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen wären.

Da der pU im Dossier insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, die für eine weitere SCT nicht infrage kommen, vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene Stammzelltransplantation oder ▪ HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien 	Zusatznutzen nicht belegt

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.
 ASCT: autologe Stammzelltransplantation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
 HDCT: Hochdosischemotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.