

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.02.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^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

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.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen für beide Fragestellungen Sunitinib aus. Abweichend vom G-BA betrachtet der pU die Patientinnen und Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil gemeinsam als eine Patientenpopulation. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool für Fragestellungen 1 und 2

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT CheckMate 214.

Die Studie CheckMate 214 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit unvorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom im Stadium IV nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index von ≥ 70 %) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Allerdings wurden in der Studie Kriterien formuliert, die eine Unterscheidung von Patientinnen und Patienten mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil (= Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung) von denjenigen mit einem günstigen Risikoprofil ermöglichen sollten. Danach galt das Risikoprofil der Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 der folgenden prognostischen Faktoren des International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-Score aufwiesen, als intermediär / ungünstig.

- Karnofsky-Index = 70 %
- < 1 Jahr zwischen der Diagnose und Randomisierung
- Hämoglobin unterhalb des unteren Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) oberhalb des unteren Normwertes
- absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Lag keiner der Faktoren vor, galt das Risikoprofil der Patientinnen und Patienten als günstig.

Insgesamt wurden 550 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 546 in den Sunitinib-Arm der Studie randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (USA vs. Kanada, Westeuropa, Nordeuropa vs. Rest der Welt) und IMDC-Score zu Studienbeginn (Informationen aus dem Sprachdialogsystem [IVRS]; günstig vs. intermediär vs. ungünstig, definiert als 0 vs. 1 bis 2 vs. 3 bis 6 Risikofaktoren des IMDC-Scores).

In der 12-wöchigen Induktionsphase erhielten die Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe der Studie alle 3 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (intravenös [i. v.] über 60 Minuten) in Kombination mit 1 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab (i. v. über 30 Minuten). In der Erhaltungsphase wurde 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i. v. über 60

Minuten) alle 2 Wochen verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt täglich 50 mg Sunitinib oral. Nach 4 Wochen kontinuierlicher Einnahme von Sunitinib folgten 2 Wochen Einnahmepause.

Das verwendete Dosierungsschema der Nivolumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase der Zulassungsstudie CheckMate 214 weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Die Fachinformation sieht für die Nivolumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase eine vom Körpergewicht unabhängige Gabe von 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen vor. Weiterhin gibt die Fachinformation eine Infusionszeit von 30 Minuten sowohl für die körperlsgewichtsabhängige Dosierung in der Induktionsphase als auch für die Nivolumab-Monotherapie-Dosis von 240 mg in der Erhaltungsphase an. Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird jedoch davon ausgegangen, dass die Abweichung im Dosierungsschema von Nivolumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Die Studie CheckMate 214 wurde im Anschluss an die erste Interimsanalyse (07.08.2017) vorzeitig beendet. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der 2. geplanten Interimsanalyse der Studie CheckMate 214 vom 06.08.2018. Die finale Analyse der Studie CheckMate 214 ist nach 639 Todesfällen geplant und steht noch aus.

Ergebnisse Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil

Für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung (Patientenpopulation mit intermediärem Risikoprofil) wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Studie CheckMate 214 betrachtet, bei denen 1 bis 2 Risikofaktoren des IMDC vorliegen.

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 Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS]) 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 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS).

Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Das 95 %-KI 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 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – General [FACT-G]) zeigt sich für den Gesamtscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD (Hedges' g) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G).

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Auf Basis der Methodik zur Auswahl spezifischer UE wurde in der vorliegenden Bewertung eine hohe Anzahl an spezifischen UEs eingeschlossen. Aufgrund dessen werden die Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen im Folgenden zusammenfassend interpretiert und in der Abwägung der positiven und negativen Effekte berücksichtigt.

Bei Endpunkten zu Nebenwirkungen liegen für Nivolumab + Ipilimumab sowohl Vorteile als auch Nachteile im Vergleich zu Sunitinib vor.

Zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den folgenden UEs vor:

- spezifische UEs (UEs, SUEs, schweren UEs [CTCAE-Grad 3–4]):
 - Unwohlsein (PT, UE)
 - Schleimhautentzündung (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)
 - Änderungen der Haarfarbe (PT, UE)
 - gelbe Hautfarbe (PT, UE)

- Ödem (PT, UE)
- Epistaxis (PT, UE)
- Geschmacksstörung (PT, UE)
- palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])
- Hypertonie (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT, schweres UEs [CTCAE-Grad 3–4])

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

- SUEs
- Abbruch wegen UEs
- spezifische UEs (UEs, SUEs, schweren UEs [CTCAE-Grad 3–4])
 - grippeähnliche Erkrankung (PT, UE)
 - Ausschlag (PT, UE)
 - Arthralgie (PT, UE)
 - Diarrhö (PT, SUE)
 - Pruritus (PT, UE)
 - Myalgie (PT, UE)
 - Pneumonie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - Pneumonitis (PT, SUE)
 - Hyperglykämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])
 - endokrine Erkrankungen (SOC, schweres UE [CTCAE-Grad 3–4])

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.

Insgesamt liegen Anhaltspunkte sowohl für einen geringeren als auch für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib mit dem Ausmaß gering bis erheblich vor. Für einzelne spezifische UEs wurden Hinweise auf einen geringeren oder höheren Schaden abgeleitet werden. In der Gesamtschau sind diese Vorteile und Nachteile von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib bei Nebenwirkungen ausgewogen. Es ergibt sich daher für die Nebenwirkungen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil

Für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung (Patientenpopulation mit ungünstigem Risikoprofil) wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Studie CheckMate 214 betrachtet, bei denen 3 bis 6 Risikofaktoren des IMDC vorliegen.

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 Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- spezifische UEs

Für die Endpunkte Stomatitis, Schleimhautentzündung, Epistaxis, palmar-plantares Erythroderma, Geschmacksstörung, Erkrankungen der Atemwege, des

Brustraums und Mediastinums, Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Thrombozytopenie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Behandlungsarmen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib.

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

- immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) und Symptomatik (FKSI-DRS).

Bei den Nebenwirkungen wiegen sich die Vorteile und Nachteile von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib auf, sodass es insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil

In der Gesamtschau ergeben sich 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 Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Darüber hinaus zeigt sich bei einer Reihe von Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Schweregraden jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf der Negativseite liegt für 3 Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Sunitinib vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^b

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.
 b: In der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie CheckMate 214 wurden keine Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Stadium III nach AJCC, Hirnmetastasen oder Karnofsky-Performance-Status < 70 % untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die die oben beschriebenen Charakteristika aufweisen.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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