

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib (im Folgenden Nivolumab + Cabozantinib) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p>		

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zwar benennt er die vom G-BA benannten Optionen, führt aber zusätzlich Sunitinib und Pazopanib als empfohlene Therapieoptionen an, wobei er insbesondere Sunitinib als relevant erachtet. Diese Abweichung ist nicht sachgerecht. Der pU führt keine Quellen an, die eine zusätzliche Berücksichtigung von Sunitinib und Pazopanib im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie adäquat begründen. Die vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib

gezeigt. Dies spiegelt sich auch in der deutschen S3-Leitlinie wieder, die Sunitinib nur dann empfiehlt, wenn eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann. Die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab + Cabozantinib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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

Studienpool des pU

Direkter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert.

Indirekter Vergleich

Der pU legt fragestellungsübergreifend insgesamt 3 adjustierte indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sunitinib vor, jeweils mit der Studie CA209-9ER (CheckMate 9ER) auf der Seite der Intervention. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet der pU getrennt nach Therapieoption jeweils folgende Studie:

- KEYNOTE-426 (MK-3475-426): Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
- CA209-214 (CheckMate 214): Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
- JAVELIN Renal 101: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib

Hierbei berücksichtigt er je nach Therapieoption unterschiedliche Patientenpopulationen:

- a) Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab + Axitinib: Patientinnen und Patienten mit jeglichem Risikoprofil
- b) Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Nivolumab + Ipilimumab: Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil
- c) Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Avelumab + Axitinib: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Der pU stellt jeweils die aus diesen 3 indirekten Vergleichen erhaltenen Ergebnisse für die jeweilige betrachtete Patientenpopulation dar. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu den separaten Fragestellungen 1 (günstiges Risikoprofil) und 2 (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) nimmt der pU nicht vor.

Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [IMDC]-Score 0)

Obwohl Daten für eine separate Betrachtung der Patientenpopulation mit günstigem Risikoprofil aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab + Axitinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie für Fragestellung 1 vorgelegen hätten, legt der pU entsprechende Auswertungen nicht vor. Dadurch liegen für Fragestellung 1 keine geeigneten Daten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cabozantinib vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Für Fragestellung 2 nimmt der pU keine Auswahl aus den 3 möglichen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sodass die Aussage zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden muss, z. B. basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller Studien. Obwohl Daten für eine separate Betrachtung der Patientenpopulation mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil aus den adjustierten indirekten Vergleichen von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber den 3 Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegen hätten, nimmt der pU eine solche metanalytische Betrachtung jedoch nicht vor. Daher liegen auch für Fragestellung 2 keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse für Fragestellung 1 und 2

Für die Bewertung von Nivolumab + Cabozantinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom hat der pU weder für Fragestellung 1 (mit günstigem Risikoprofil) noch für Fragestellung 2 (mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils 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 + Cabozantinib.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.