

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 pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.07.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate): ▪ Vinflunin oder ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie ^c
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: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie gelten. c: für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche in Frage kommt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus den dargestellten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Spätrezidiv wählt er Vinflunin aus.

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

Ergebnisse

Der pU identifiziert 5 Studien, aus denen er jeweils einen Arm für die Nutzenbewertung mithilfe eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien heranzieht.

Zu Nivolumab verwendet der pU einen Arm der Studie CA209-032 (im Folgenden als CheckMate 032 benannt) und die einarmige Studie CA209-275 (im Folgenden als CheckMate 275 benannt). Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin schließt der pU jeweils einen Arm der Studien Bellmunt 2009 und Bellmunt 2017 sowie die einarmige Studie Vaughn 2009 ein. Bei den Patientinnen und Patienten in den 5 vom pU eingeschlossenen Studien handelt es sich um Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit Progression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet:

Beschränkung der Darstellung spezifischer unerwünschter Ereignisse (UE) auf Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen

Die vom pU dargestellten spezifischen schweren UE, auf Basis derer er seinen Zusatznutzen ableitet, stellen eine unangemessene Auswahl dar. Bei dieser Auswahl beschränkt der pU die Analyse spezifischer UE auf das Vinflunin-typische Nebenwirkungsspektrum mit Chemotherapie-induzierten Ereignissen. Nivolumab-spezifische Nebenwirkungen – z. B. die für diesen monoklonalen Antikörper typischen immunvermittelten Nebenwirkungen – bezieht der pU nicht in die Bewertung ein. Diese Beschränkung ist nicht sachgerecht.

Die vom pU unangemessen ausgewählten spezifischen UE lassen keine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Vinflunin zu.

Keine großen Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin in den UE-Gesamtraten

Auf Basis der vom pU ausgewählten spezifischen UE lässt sich der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vinflunin nicht bewerten. Die vom pU vorgelegten Daten zu Gesamtraten der schweren UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3–4, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE ergeben hingegen ein vollständigeres Bild der UE auf beiden Seiten des Vergleichs. Dabei zeigen sich jedoch – entgegen der Daten zu spezifischen UE – keine großen Unterschiede zwischen den Nivolumab-Studien und den Vinflunin-Studien. Aus Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien ließe sich ein Zusatznutzen jedoch allenfalls auf Basis sehr großer Effekte ableiten.

Große Unterschiede zwischen den Nivolumab-Studien und den Vinflunin-Studien zeigen sich ebenfalls nicht für die vom pU präsentierten Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie^c 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer platinbasierten adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie gelten.</p> <p>c: für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche in Frage kommt</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.