

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 15.06.2017 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits zum 08.06.2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA am 15.12.2016 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.06.2017 aus. Grund für die Befristung war eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B-wildtyp (BRAF-V600-wt) Tumor von Ipilimumab zu Nivolumab oder Pembrolizumab.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	Nivolumab oder Pembrolizumab
<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. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Nivolumab aus. Die Bewertung bezieht sich somit auf den Vergleich der Kombinationstherapie (Nivolumab + Ipilimumab) mit einer Nivolumab-Monotherapie. Eine Aussage über den Wirkstoff Nivolumab allein ist in dieser Konstellation nicht möglich, umso mehr, als in der Kombinations- und Monotherapie unterschiedliche Dosierungen in der Induktionsphase verwendet wurden.

Die vorliegende 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. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (CA209-067) vor.

Studienpool und Patientencharakteristika

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie. Relevant für die vorliegende Bewertung sind der Nivolumab + Ipilimumab-Arm und der Nivolumab-Arm der Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV gemäß Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]), einem bekannten BRAF-V600-Mutationsstaus und gutem Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1).

Insgesamt wurden 316 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab-Arm und 314 in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status, BRAF-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, die entweder eine Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab (N = 213) oder eine Nivolumab-Monotherapie (N = 216) erhalten haben, herangezogen.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten entsprach jeweils den Vorgaben der Fachinformationen. In der 12-wöchigen Induktionsphase erhielten Patientinnen und Patienten in der Interventions-Gruppe der Studie alle 3 Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab. Die Vergleichsgruppe erhielt alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab.

Patientinnen und Patienten wurden bis zur Progression oder dem Auftreten nicht akzeptabler anhaltender Toxizitäten behandelt.

Primäre Endpunkte der Studie sind progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen

Die vorliegende Bewertung basiert auf der präspezifizierten finalen Analyse zum Gesamtüberleben zu Monat 28 zum Datenbankschluss am 13.09.2016.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für spezifische UE-Endpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire-Core 30 [QLQ-C30])

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen Schmerz, Schlaflosigkeit und Obstipation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nur bei der Skala Diarrhö vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit wird einzig der Effekt für die Skala Diarrhö als relevant interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab für den Endpunkt Diarrhö. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (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, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch für keine dieser Skalen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich für keine der Skalen ein relevanter Effekt ableiten. Die Skala zu kognitiven Funktion zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre als auch ≥ 65 Jahre alt zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für beide Alterskategorien jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch Nivolumab + Ipilimumab bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Weitere Endpunkte

Für spezifische UE-Endpunkte lagen 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich ausschließlich negative Effekte für Nivolumab + Ipilimumab in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Diarrhö (gemessen anhand des EORTC QLQ-C30) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit einem nicht quantifizierbaren Ausmaß. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblich höheren Schaden für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre sowie beträchtlichen Ausmaßes für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre alt.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-wt-Tumor einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Nivolumab.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor ^b	Nivolumab oder Pembrolizumab	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<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: die der Nutzenbewertung zugrunde liegende Studie schloss Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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