

## 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 29.05.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Nivolumab die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU stimmt bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zunächst mit der Festlegung des G-BA überein. In seiner weiteren Beschreibung führt der pU allerdings aus, dass die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes durch die 3 medikamentösen Therapieoptionen Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat (jeweils als Monotherapie) bestmöglich repräsentiert wird. Die Angabe des G-BA zur Beachtung der jeweiligen Zulassung berücksichtigt der pU dabei nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Gemäß Festlegung des G-BA wird für medikamentöse Therapien die jeweilige Zulassung beachtet. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

### ***Charakterisierung der Studie und der Interventionen***

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab wird die Studie CA209-141 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (Wahl aus den medikamentösen Therapieoptionen Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (Eastern Cooperative oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 bis 1) mit histologisch bestätigtem rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf) im Stadium III/IV eingeschlossen. Der Tumor musste für eine lokale Therapie mit kurativem Ansatz (Operation oder Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie) nicht mehr zugänglich sein. Eine Tumorprogression oder ein Rezidiv musste während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer platinbasierten Chemotherapie festgestellt worden sein.

Insgesamt wurden 361 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 2:1 auf 2 Studienarme randomisiert, davon 240 in den Nivolumab-Arm und 121 in den Vergleichs-Arm. Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt, welche Therapie im Falle der Zuordnung zum Vergleichs-Arm verabreicht werden sollte (Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel, jeweils als Monotherapie).

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung durchgeführt. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten Folgetherapien gegeben werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie**

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Diese umfasst Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation, bei medikamentöser Therapie soll der jeweilige Zulassungsstatus beachtet werden. Im untersuchten Anwendungsgebiet sind mehrere medikamentöse Therapieoptionen zugelassen.

Die meisten der medikamentösen Therapieoptionen stellen eine Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin dar (beispielsweise 5-FU oder Docetaxel). Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien sollten in der Studie CA209-141 jedoch nur Patientinnen und Patienten untersucht werden, die gegenüber einer platinbasierten Therapie resistent sind (wegen einer frühen Progression während oder kurz nach platinbasierter Therapie). Eine

erneute platinbasierte Therapie ist für diese Population in der Regel nicht angezeigt (dies entspricht auch der Beratung durch den G-BA). Der Verzicht auf diese Therapieoptionen in der Studie CA209-141 stellt daher für die dort eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keinen Mangel dar.

In der Studie CA209-141 konnten die Prüfarzte zwischen 3 medikamentösen Therapien, jeweils als Monotherapie, wählen: Cetuximab (nur in den Ländern mit entsprechender Zulassung), Methotrexat oder Docetaxel. Der pU argumentiert, dass laut aktuellen Leitlinien und der Versorgungsrealität diese medikamentösen Therapieoptionen die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie („patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“) bestmöglich repräsentieren. Von diesen Therapien ist jedoch nur Methotrexat als Monotherapie im Anwendungsgebiet zugelassen. Für Cetuximab und Docetaxel liegen in Deutschland keine Zulassungen als Monotherapie vor. Da die in der Studie CA209-141 untersuchte Patientengruppe für erneute platinbasierte Therapien nicht infrage kommt, stellt Methotrexat für diese Patientengruppe in der Regel die einzige verbleibende zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. Auch im Beratungsgespräch des G-BA wurde dem pU empfohlen, die Methotrexat-Teilpopulation der Studie CA209-141 zum Nachweis des Zusatznutzens heranzuziehen. Aufgrund der bestehenden Zulassung sieht der pU selbst eine besondere Bedeutung von Methotrexat als Vergleichstherapie und stellt die Ergebnisse von der Methotrexat-Teilpopulation in Modul 4 G ergänzend dar.

Da die Entscheidung darüber, welche Therapie die Patienten in der Studie erhalten sollen, bereits vor Randomisierung für alle Teilnehmenden getroffen wurde, bleibt die Randomisierung auch für die Methotrexat-Teilpopulation erhalten. Insgesamt sollten im Vergleichs-Arm 52 Patientinnen und Patienten mit Methotrexat behandelt werden. Im Nivolumab-Arm wurde Methotrexat für 119 Patientinnen und Patienten im Falle der Zuordnung zum Vergleichs-Arm vorgesehen. Die Methotrexat-Teilpopulation enthält somit knapp die Hälfte aller Patienten der Gesamtpopulation.

Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst zusätzlich zu den medikamentösen Therapien als nicht medikamentöse Optionen Strahlentherapie und / oder Operation. Es ist unklar, ob und in welchem Umfang die medikamentösen Therapien in der Studie CA209-141 mit nicht medikamentösen Therapien kombiniert wurden. Zudem ist unklar, ob die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich auch für eine alleinige palliative Therapie mit nicht medikamentösen Verfahren geeignet gewesen wären.

Zusammenfassend stellt die Methotrexat-Teilpopulation der Studie CA209-141 eine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem frühen Rezidiv unter oder nach platinbasierter Therapie dar. Das Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst allerdings auch Patientinnen und Patienten, die erneut mit einer platinbasierten Therapie behandelt werden können. Dies sind Patientinnen und Patienten mit

einer erst später aufgetretenen Progression (Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie). Für diese Patientengruppe legt der pU keine Daten vor.

### ***Auswertung und Datenschnitte***

Im Dossier liegen Ergebnisse von 2 Datenschnitten vor. Für den vom pU ergänzend vorgelegten 1. Datenschnitt fehlen vollständig die Informationen zu den häufigen UE in der relevanten Teilpopulation. Für den vom pU primär betrachteten 2. Datenschnitt stehen diese Analysen zur Verfügung, allerdings fehlen einige spezifische UE (insbesondere immunvermittelte UE) und Subgruppenergebnisse zu den spezifischen UE. Für die vorliegende Bewertung werden zum einen aufgrund der längeren Beobachtungsdauer und zum anderen aufgrund der Datenverfügbarkeit die Ergebnisse des 2. Datenschnittes herangezogen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CA209-141 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig, für alle anderen Endpunkte als hoch eingeschätzt.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

#### ***Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Head and Neck Cancer 35 (QLQ-H&N35) erhoben. Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erfasst. Für alle Endpunkte liegen für die Nutzenbewertung aufgrund des hohen Anteils von Patientinnen und Patienten, die nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurden (> 30 %), keine verwertbaren Daten vor. Insgesamt lag die Rücklaufquote der Fragebögen bereits zum 1. Auswertungszeitpunkt nach Randomisierung weit unter 70 %. Daher ergibt sich für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen*

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

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad 3–4), SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. In der Subgruppe Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat, in der Region Nordamerika zeigt sich dieser Vorteil dagegen nicht. Da die Subgruppe Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) die für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung maßgebliche Region (Europa) einschließt, wird die Subgruppe Nordamerika nicht weiter betrachtet. Für die Regionen Europa und Rest der Welt (ohne Nordamerika) ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- Spezifische UE

Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Kopfschmerz zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat. Das Ausmaß des höheren Schadens für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat. Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Kopfschmerz liegt dagegen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat vor.

Für den Endpunkt Schleimhautentzündung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Methotrexat. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Für den Endpunkt Pneumonitis liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Für immunvermittelte UE liegt im Dossier keine geeignete Operationalisierung 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 Gesamtschau ergeben sich überwiegend positive und in geringerem Umfang negative Effekte für Nivolumab im Vergleich mit Methotrexat.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit dem Ausmaß erheblich. Nicht schwerwiegende UE treten teilweise seltener (Schleimhautentzündung), teilweise häufiger (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Kopfschmerz) auf. Zur Pneumonitis sowie den immunvermittelten Nebenwirkungen insgesamt liegen keine verwertbaren Daten vor.

Auch für Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die Daten nicht verwertbar.

In der Gesamtschau stellen weder die negativen Effekte bei nicht schwerwiegenden/nicht schweren Nebenwirkungen noch die fehlenden Informationen zur Pneumonitis, zu immunvermittelten UE sowie zu Symptomen und zur Lebensqualität die positiven Effekte von Nivolumab insbesondere bei dem Endpunkt Gesamtüberleben und bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3–4) gänzlich infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Methotrexat.

Für Erwachsene mit einer Progression nach mehr als 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie liegen keine Daten vor, für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie<sup>b</sup>: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> <li>▪ Patienten mit einer Progression mehr als 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für diese Patientengruppe stellt Methotrexat in der Regel die einzige verbleibende zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. In der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-141 wurde Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. In der Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math>, übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Leistungsstatus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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