

## 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 15.06.2018 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 (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B-wildtyp (BRAF-V600-wt) Tumor.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	<b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab
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 <b>fett</b> 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	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die relevante Teilpopulation und wählt aus den dargestellten Optionen Nivolumab aus.

Die Bewertung bezieht sich somit auf den Vergleich der Kombinationstherapie (Nivolumab + Ipilimumab) mit einer Nivolumab-Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor. 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 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 liegen die 2 relevanten Studien CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4) vor. Die Studie CA209-067 war bereits Grundlage der vorherigen Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Die vom pU ergänzend dargestellten Daten zur Studie CA209-170 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

### ***Studienpool und Patientencharakteristika***

#### ***Studie CA209-067***

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 3-armige 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-Mutationsstatus 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 (positiv vs. negativ, nicht bestimmbar), BRAF-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad (M0, M1a, M1b vs. M1c).

Die Patientinnen und Patienten in der Interventions-Gruppe erhielten in der 12-wöchigen Induktionsphase alle 3 Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (intravenös [i. v.] über 60 Minuten) in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab (i. v. über 90 min). Die Vergleichsgruppe erhielt alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i. v. über 60 Minuten). In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i. v. über 60 Minuten).

Patientinnen und Patienten wurden bis zur Progression oder dem Auftreten nicht akzeptabler anhaltender Toxizitäten behandelt. Unter bestimmten Bedingungen war auch eine Weiterbehandlung von Patientinnen und Patienten nach Progression nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Beim Auftreten einer Progression und dem Ende der Studienbehandlung wurden die Patientinnen und Patienten entblindet.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den Ergebnissen des Datenschnitts zum 05.08.2018. Für alle anderen Endpunkte werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 24.05.2017 herangezogen.

### *Studie CA209-038*

Die Studie CA209-038 ist eine offene, aktiv kontrollierte, Phase-I-Studie, die verschiedene Dosierungsschemata von Nivolumab, unter anderem in Kombination mit Ipilimumab in 4 unterschiedlichen Studienteilen untersucht. Ziel der Studie ist es, die Pharmakodynamik der Behandlung auf verschiedene Biomarker zu erfassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die randomisierten Studienteile 3 und 4 relevant, in denen jeweils die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen wird.

In die Studie CA209-038 wurden Patientinnen und Patienten ( $\geq 16$  Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, mit bekanntem BRAF-V600-Status sowie einem ECOG-PS  $\leq 1$  eingeschlossen.

Insgesamt wurden für Teil 3 der Studie 26 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 12 in den Nivolumab-Arm im Verhältnis 2:1 randomisiert. Für Teil 4 der Studie wurden insgesamt jeweils 11 Patientinnen und Patienten in den Kombinations- bzw. dem Nivolumab-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten entspricht im Wesentlichen der zur Studie CA209-067.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte bis zur Progression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten. Nach Ermessen des Prüfarztes war ein Weiterbehandlung nach Progress möglich. Bezüglich einer Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Erfassung verschiedener Biomarker. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen. Endpunkte zur Symptomatik oder gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Die vorliegende Bewertung basiert auf der geplanten finalen Analyse zum PFS zum Datenschnitt vom 08.11.2017.

### *Für die Fragestellung relevante Teilpopulation*

Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ist jeweils die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor der Studien CA209-067 und CA209-038 relevant. Der pU präsentiert für beide Studien jeweils Auswertungen zur Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor. Während die Studie CA209-067 nur therapienaive Patientinnen und Patienten einschloss, umfasst die Studie CA209-038 neben therapienaiven auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Allerdings macht der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Vortherapie in beiden relevanten Studienteilen der Studie CA209-038 jeweils  $< 20$  % der relevanten Teilpopulation aus.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene relevante Teilpopulation umfasst in der Studie CA209-067 im Nivolumab + Ipilimumab-Arm N = 213 und im Nivolumab-Arm N = 216 Patientinnen und Patienten. Die relevante Teilpopulation der Studie CA209-038 umfasst N = 13 (Studienteil 3) und N = 3 (Studienteil 4) bzw. N = 7 (Studienteil 3) und N = 7 (Studienteil 4) Patientinnen und Patienten.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird für alle Endpunkte bis auf die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) der Studie CA208-067 das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für spezifische UE-Endpunkte – somit auch zu immunvermittelten UEs – liegen keine verwertbaren Daten vor.

Die Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038 zu den Endpunkten Gesamtüberleben sowie den Endpunkten zu Nebenwirkungen werden metaanalytisch zusammengefasst und die Resultate der Metaanalyse zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die in der Metaanalyse untersuchten Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die nur in der Studie CA208-067 erhobenen Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird die Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu den Studien CA209-067 (Datenschnitt zu 48 Monate) und Studie CA209-038 (Studienteile 3 und 4) herangezogen. In der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich somit 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 Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core-30 [QLQ-C30])*

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLC-C30, liegen nur Daten zur Studie CA209-067 vor. Es zeigt sich für die Skalen **Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung** und **Diarrhö** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist für diese Symptomendpunkte somit nicht belegt.

Für die Skala **Obstipation** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Das Ausmaß ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Obstipation kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Gesundheitszustand (gemessen anhand der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuellen Analogskala [VAS])*

Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS liegen nur Daten zur Studie CA209-067 vor. Für diesen Endpunkt wird die Mittelwertdifferenz (MD) aus einem aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen. Es 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 im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen nur Ergebnisse zur Studie CA209-067 vor. Es zeigt sich für die Skalen **globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion** und **soziale Funktion** jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist für diese Skalen somit nicht belegt.

Für die Skala **kognitive Funktion** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

***Nebenwirkungen***

*Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

*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:

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich ausschließlich negative Effekte aus den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und BRAF-V600-wt-Tumor ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

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

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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor <sup>b</sup>	<b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab	Hinweis auf 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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math> 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.