

## 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 27.08.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten <sup>b</sup>
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Der G-BA spezifiziert nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2.1. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Üblicherweise erfolgt in der klinischen Praxis die Einstufung der Krankheitsschwere bei Melanomen anhand der American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation. Auch in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms wird diese Klassifikation zur Einordnung der Tumore und zur Strukturierung der Therapie- und Nachsorgeempfehlungen verwendet [3].

Das in der Tabelle 2 dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Krankheitsstadien III-IV gemäß der aktuellen Version 8 der AJCC-Klassifikation, wonach die Melanomerkrankung ab dem Stadium III durch die Lymphknotenbeteiligung und ab dem Stadium IV durch Fernmetastasierung gekennzeichnet ist [4].

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

## Ergebnisse

### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt deshalb einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Ipilimumab vor. Auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs geht jeweils 1 RCT ein.

#### *Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab)*

Die Studie CA209-238 (wird im Folgenden als 238 bezeichnet) ist eine noch laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. In der Studie wurde Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab untersucht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten  $\geq 15$  Jahre, bei denen ein Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß AJCC (Version 7) vollständig reseziert wurde und die als frei von Erkrankung galten sowie in einem guten Allgemeinzustand entsprechend dem Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 waren. Jugendliche  $< 18$  Jahren waren zwar laut Einschlusskriterien für den Einschluss in die Studie geeignet, jedoch wurden ausschließlich Erwachsene in die Studie eingeschlossen. In der Studie wurden in jedem Studienarm jeweils 453 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Der primäre Endpunkt der Studie ist rezidivfreies Überleben (RFS). Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

#### *Studie CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab)*

Die Studie CA184-029 (wird im Folgenden als 029 bezeichnet) ist eine noch laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. In der Studie wurde Ipilimumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen ein Melanom im Stadium

- IIIA mit Metastasen  $> 1$  mm,
- IIIB oder
- IIIC ohne In-transit-Metastasen

nach der AJCC-Klassifikation (Version 6) vollständig reseziert wurde und die als frei von der Erkrankung galten. Patientinnen und Patienten sollten in einem guten Allgemeinzustand entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1 sein. In der Studie wurden 457 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm und 476 Patientinnen und Patienten im Placeboarm im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Der primäre Endpunkt der Studie ist RFS. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

### ***Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten***

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms umfasst.

In der Studie 029 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet.

Die in der Studie 029 durchgeführte Untersuchungen umfassen nicht vollständig die Empfehlungen der S3-Leitlinie. Insbesondere die Sonographie der Lymphknoten und die Labordiagnostik des Tumormarkers S100B wurden anders als empfohlen nicht durchgeführt. Dagegen erfolgte die Schnittbildgebung häufiger als in der S3-Leitlinie empfohlen.

Trotz der Abweichungen von den Empfehlungen der S3-Leitlinie wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie 029 engmaschig und gezielt zur Erkennung von lokalen, regionalen und Fern-Rezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime in der Studie 029 als eine hinreichende Annäherung an die oben beschriebene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet wird.

### ***Ähnlichkeit der Studienpopulationen und daraus resultierende Auswertungspopulation für den indirekten Vergleich***

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studien 238 und 029 hinreichend ähnlich.

Jedoch besteht zwischen den Gesamtpopulationen der Studie 238 und 029 ein besonders relevanter Unterschied bei den Krankheitsstadien. In die Studie 238 wurden Patientinnen und Patienten im AJCC-Krankheitsstadium IIIB bis IV und in die Studie 029 IIIA bis IIIC eingeschlossen.

Insbesondere wird das Fehlen von Daten zum Krankheitsstadium IV, also zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen in der Studie 029 kritisch gesehen, da damit für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen vorliegen. Der pU legt auch keine Daten vor, die die Übertragbarkeit von Ergebnissen von Krankheitsstadien ohne Fernmetastasen auf fernmetastasierte Erkrankungsstadien belegen. Daher sind die jeweiligen Gesamtpopulationen nicht vergleichbar und für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht geeignet.

In der vorliegenden Bewertung wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogen. Jedoch ist dadurch das Anwendungsgebiet von Nivolumab im vorliegenden indirekten Vergleich nicht vollständig abgebildet. Es liegen ausschließlich Daten zu Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenbeteiligung (Stadium III), aber nicht mit Fernmetastasierung (Stadium IV) vor. Sämtliche Ergebnisse der Bewertung beziehen sich daher auf die Teilpopulation mit Krankheitsstadien IIIB und IIIC.

Zudem bestehen Unterschiede bei der Studiendauer der herangezogenen Datenschnitte sowie der Anwendungsdauer des Brückenkomparators.

Insgesamt werden die Teilpopulationen der Studien 238 und 029 aber als hinreichend ähnlich angesehen, sodass die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme mit Blick auf die eingeschlossenen Patientenpopulationen nicht infrage gestellt wird.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien 238 und 029 als niedrig eingestuft.

Da jedoch auf jeder Seite des indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und weder die Homogenität noch die Konsistenz (keine direkt vergleichende Studie) geprüft werden kann, liegt in dem indirekten Vergleich nur eine geringe Ergebnissicherheit vor. Daher können in der vorliegenden Situation maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial in den Studien 238 und 029 für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) durch das Vorliegen potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft. Für weitere Endpunkte liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen für die Studie 029 Ergebnisse aus der geplanten finalen Auswertung zum Datenschnitt vom 13.05.2016 vor, jedoch nur für die Gesamtpopulation. In der Studie 238 war die Auswertung des Gesamtüberlebens zu keinem der vorliegenden Datenschnitte geplant. Im Dossier liegen für diese Studie lediglich Angaben zur Anzahl der Todesfälle in den Studienarmen vor und wiederum nur auf Basis der Gesamtpopulation. Somit liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine ausreichenden Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Morbidität***

### *Rezidive*

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt, der folgende Komponenten umfasst: lokale, regionale sowie Fern-Rezidive bzw. Metastasen und Tod wegen jeglicher Ursache. Auch in den ergänzend dargestellten Endpunkt RFS gehen die gleichen Komponenten ein. In der Studie 238 wurden zusätzlich neue primäre Melanome als Rezidiv gewertet.

Die in den kombinierten Endpunkt eingehenden Komponenten haben für die Patientinnen und Patienten deutlich unterschiedliche Bedeutungen. Aus diesem Grund sind Informationen über die Einzelkomponenten für die Interpretation der Ergebnisse des kombinierten Endpunkts notwendig. Für die Bewertung liegen jedoch ausschließlich Ergebnisse des kombinierten Endpunkts vor, nicht jedoch zu den einzelnen Komponenten. Ohne diese Angaben für die herangezogene Teilpopulation sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht interpretierbar.

Hinzu kommt, dass anhand der vorliegenden Angaben in Studienunterlagen davon ausgegangen wird, dass die Beobachtungsdauern zu vorliegenden Datenschnitten der Studien 238 und 029 sich relevant unterscheiden. Zwar liegen zu den tatsächlichen Beobachtungszeiten keine genauen Angaben vor. Die Datenschnitte beziehen sich aber einerseits auf eine geplante Mindeststudiendauer für die Patientinnen und Patienten von 24 Monaten (Studie 238) gegenüber andererseits 53 Monaten (Studie 029). Aufgrund dieses großen Unterschiedes sind die Beobachtungsdauern zu den vorliegenden Datenschnitten für den Endpunkt Rezidive nicht ähnlich genug für den indirekten Vergleich. Daher wäre für die Studie 029 der frühere Datenschnitt vom 17.12.2013 mit der medianen Beobachtungsdauer von 2,7 Jahren relevant. Es wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer zu diesem Datenschnitt näher an der Beobachtungsdauer in der Studie 238 liegt.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Zeit bis zur Verschlechterung der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLC-C30 um  $\geq 10$  Punkte liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür sind unterschiedliche Messstrategien für die Erfassung des Endpunktes in den Studien 238 und 029.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Zeit bis zur Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLC-C30 um  $\geq 10$  Punkte liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Begründung entspricht der für den Endpunkt Symptomatik.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

In beiden Studien 238 und 029 weisen die Endpunkte zu Nebenwirkungen, außer Abbruch wegen UEs, ein hohes Verzerrungspotenzial auf, daher wird für diese Endpunkte im indirekten Vergleich kein Anhaltspunkt für höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo abgeleitet. Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt anders als für die übrigen UE-Endpunkte keine potenziell informative Zensierung vor. Jedoch sind die vorliegenden Daten nicht plausibel und können nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab verwendet werden.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

#### *Spezifische UEs*

Für die Endpunkte zu spezifischen UEs, insbesondere auch zu immunvermittelten 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Der im Dossier vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist grundsätzlich geeignet für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten. Für keinen der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte liegen jedoch ausreichende bzw. verwertbare Daten vor. Für das Gesamtüberleben liegen Daten für nur eine der beiden Studien des indirekten Vergleichs vor, jedoch nicht für die herangezogene Teilpopulation, sondern für die Gesamtpopulation. Ein indirekter Vergleich von Nivolumab mit Beobachtendem Abwarten kann daher nicht durchgeführt werden. Für den kombinierten Endpunkt Rezidive liegen ausschließlich Daten zum Gesamtergebnis, aber nicht zu den ebenfalls notwendigen Einzelkomponenten vor. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich für SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials im indirekten Vergleich kein Zusatznutzen ableiten. Für andere Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion nicht belegt.

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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