

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 30.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b	beobachtendes Abwarten
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

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

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 (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CA209-577 herangezogen. Die Studie CA209-577 ist eine laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II oder III (Klassifikation nach der 7.

Edition des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) bei Erstdiagnose. Die Patientinnen und Patienten mussten vor Randomisierung eine neoadjuvante platinbasierte CRT mit anschließender Resektion abgeschlossen haben und es musste eine R0-Resektion mit pathologischer Resterkrankung (\geq ypT1 oder \geq ypN1) vorliegen.

Patientinnen und Patienten mit einem zervikal lokalisierten Ösophaguskarzinom waren von der Studie ausgeschlossen. Für diese Lokalisation ist gemäß Leitlinien jedoch auch keine neoadjuvante CRT empfohlen, sodass der Ausschluss für das vorliegende Anwendungsgebiet sachgerecht erscheint. Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs vom Typ III, die als Magenkarzinome klassifiziert werden, oder Adenokarzinomen mit T2N0 Status konnten jedoch in die Studie eingeschlossen werden. Für diese entspricht die neoadjuvante CRT ebenfalls nicht den Behandlungsempfehlungen der Leitlinien. Auf Basis der vorliegenden Informationen lässt sich nicht genau abschätzen, für wie viele Patientinnen und Patienten die neoadjuvante CRT nicht Leitlinienkonform angewendet wurde. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass nur wenige Patientinnen und Patienten davon betroffen waren. Daher bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

In die Studie CA209-577 wurden insgesamt 794 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab (N = 532) oder Placebo (N = 262) zugeteilt.

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach ärztlicher Entscheidung oder Entscheidung der Patientinnen und Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studientherapie nach 1 Jahr.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-577 war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie CA209-577 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 durchgeführten Untersuchungen bilden zwar nicht vollständig die Empfehlungen der Leitlinien ab, das Untersuchungsregime in der Studie CA209-577 insgesamt wird für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Vorliegende Daten und Datenschnitte

Für die Studie CA209-577 liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt vom 03.07.2020 ist eine geplante Interimsanalyse für den primären Endpunkt DFS. Für den 1. Datenschnitt legt der pU im Dossier Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, außer für das Gesamtüberleben vor. Der 2. Datenschnitt von 18.02.2021 ist eine zusätzliche explorative Analyse, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchgeführt wurde. Der pU gibt in Modul 4 P an, dass dieser 2. Datenschnitt nur für den Endpunkt DFS durchgeführt wurde und legt im Dossier für den 2. Datenschnitt nur Daten für das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivrate vor.

Das Fehlen der Daten zum Gesamtüberleben ist in der vorliegenden onkologischen Fragestellung nicht sachgerecht. Die Begründung des pU, dass die Daten noch „unreif“ seien, bezieht sich zudem nur auf den 1. Datenschnitt. Der pU legt jedoch auch zum 2. Datenschnitt keine Angaben zum Gesamtüberleben vor. Die sich hieraus ergebenden Unsicherheiten werden bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen. Für das krankheitsfreie Überleben und die Rezidivrate werden die Daten vom 2. Datenschnitt herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-577 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs ebenfalls als niedrig und für die Ergebnisse aller anderen patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Nach Angabe des pU in Modul 4 P waren die Ergebnisse der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 03.07.2020 noch „unreif“ und wurden nicht entblindet. Für den 2. Datenschnitt trifft der pU diesbezüglich keine Aussage, legt jedoch ebenfalls keine Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Dies ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht. Zudem ist die Aussage des pU zur nicht erfolgten Entblindung der Daten zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da in die Rezidivrate auch das Ereignis „Tod ohne Rezidiv“ eingeht, wofür entblindete Daten pro Behandlungsarm vorliegen.

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

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Instrument Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E) erfasst. Es wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-E Gesamtscores um 15 % der Skalenspannweite (Skalenspannweite 0 – 176) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

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 zeigen sich positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises bei dem positiven Effekt und jeweils einem Anhaltspunkt bei den negativen Effekten.

Ein positiver Effekt für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zeigt sich für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß beträchtlich. Demgegenüber stehen negative Effekte für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Hier zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein höherer Schaden von erheblichem Ausmaß. Für die 2 spezifischen UEs liegt für 1 ein höherer Schaden von geringem und für 1 von beträchtlichem Ausmaß vor. Zum Gesamtüberleben liegen keine Daten vor. Das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten ist in der vorliegenden onkologischen Indikation jedoch von besonderer Bedeutung. Das Fehlen dieser Daten ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht und vom pU nicht ausreichend begründet. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur dann einen Einfluss auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen haben würden, wenn sich ein Nachteil von Nivolumab zeigen würde. Auf Basis der verfügbaren Informationen (z. B. Ergebnisse zu SUEs, Angaben zu Folgetherapien) ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, dass ein solcher Nachteil im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zu erwarten ist. Die sich hieraus ergebenden Unsicherheiten werden in der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt und führen zusammen mit den negativen Effekten zu einer Herabstufung des Ausmaßes.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter CRT einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie ^b .	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CA209-577 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom als auch mit einem Plattenepithelkarzinom in den Stadien II und III (per AJCC 7. Edition) nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie mit R0-Resektion und pathologischer Resterkrankung eingeschlossen. Da nur Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion eingeschlossen wurden, geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit \geq R1-Resektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>c. In die Studie CA209-577 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 \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; 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.