

## **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 27.07.2021 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Mikrosatelliten-instabilem (MSI) oder Mismatch-Reparaturmechanismus defizientem (dMMR) kolorektalen Karzinom, das nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie fortgeschritten ist.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>	<p>patientenindividuelle Therapie<sup>c, d</sup> in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab<sup>e</sup></li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab</li> <li>▪ 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin ± Bevacizumab</li> <li>▪ Irinotecan als Monotherapie</li> <li>▪ Panitumumab als Monotherapie<sup>e</sup></li> <li>▪ Cetuximab als Monotherapie<sup>e</sup></li> <li>▪ Trifluridin / Tipiracil</li> <li>▪ Irinotecan + Cetuximab<sup>e</sup></li> <li>▪ Encorafenib + Cetuximab<sup>f</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.  c. Auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie sollte eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen.  d. Regorafenib ist derzeit in Deutschland außer Vertrieb und stellt daher zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz wird Mitomycin ebenfalls nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen der antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes erachtet.  e. nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp  f. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; VEGF: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p>	

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformationen als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Dabei bezieht er sich auf die zuvor am 25.08.2020 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, die die Therapieoptionen Irinotecan + Cetuximab sowie Encorafenib + Cetuximab nicht beinhaltete. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne relevante Konsequenz.

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

## Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU identifiziert auch für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator keine geeigneten Studien.

Für die Nutzenbewertung zieht der pU maßgeblich die Studie CA209-6EP heran. Es handelt sich dabei um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (nicht randomisierte retrospektive Studie). Dieser beruht auf den Daten zu Nivolumab + Ipilimumab aus einer prospektiven Kohortenstudie (Kohorte 2 der Studie CA209-142) und Daten der Flatiron-Health-Datenbank zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie untersucht explizit den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für Aussagen zu weiteren Endpunktkategorien (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) legt der pU Vorher-nachher-Vergleiche der prospektiven Kohortenstudie CA209-142 (Kohorte 2) mit Nivolumab + Ipilimumab vor. Für Aussagen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen betrachtet der pU einen deskriptiven Vergleich, indem er zu 4 verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf frei verfügbare Studiendaten zurückgreift. Die daraus erhaltenen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU den Daten zu Nivolumab + Ipilimumab aus der oben genannten Studie CA209-142 (Kohorte 2) gegenüber.

Keine der vom pU vorgelegten Studien oder Auswertungen sind geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie, abzuleiten.

### ***Studie CA209-6EP –Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für den Endpunkt Gesamtüberleben***

Bei der Studie CA209-6EP handelt es sich um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien bestehend aus Daten zu Nivolumab + Ipilimumab aus einer prospektiven Kohortenstudie (Kohorte 2 der Studie CA209-142) und Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für diese Studie hat der pU ein Studienprotokoll und einen statistischen Analyseplan (SAP) verfasst, jedoch erfolgte kein Eintrag in einem Studienregister. Einen Studienbericht legt der pU nicht vor. Die nachfolgenden Angaben zu dieser Studie beschränken sich auf die Angaben des pU in Modul 4 O des Dossiers.

Insgesamt ist die Studie CA209-6EP nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist maßgeblich begründet durch folgende Punkte:

- Die im Datensatz verfügbaren Angaben zu den vom pU als relevant identifizierten Confoundern sind unvollständig, das führt z. T. zur Nichtberücksichtigung relevanter Confounder, ohne dass der pU daraus Konsequenzen zieht.
- Die eingeschlossenen Patientenpopulationen weisen hinsichtlich der erhobenen Confounder eine ausgeprägte Strukturungleichheit auf, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen werden kann.
- Die Informationsbeschaffung des pU zur Identifizierung von relevanten Confoundern (Störgrößen) ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Ergebnisse sicherzustellen.

### ***Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität***

Für Aussagen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zieht der pU die nicht kontrollierte, prospektive Phase II-Kohortenstudie CA209-142 (explizit die Kohorte 2) heran. Der pU stellt anhand von Vorher-nachher-Vergleichen die Anteile von Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um eine Minimal important Difference (MID) von 7, 10 und 15 Punkten im Vergleich zum Studienbeginn dar. Hierbei ist zu sehen, dass in Endpunkten der krankheitsbezogenen Symptomatik, Fatigue und Schmerz, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Rollenfunktion und kognitive Funktion, ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung im Laufe der Studie mit einer MID von 10 erfahren haben.

In dieser Studie erfolgte kein Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie CA209-142 ist daher für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

### ***Vergleich mit einzelnen Armen von RCTs***

Der pU führt für die Endpunktkategorie Verträglichkeit keinen Confounder-adjustierten Vergleich wie für den Endpunkt Gesamtüberleben durch. Um die Schadensaspekte der Intervention mit Nivolumab + Ipilimumab abschätzen zu können, sucht er stattdessen nach RCTs, in denen einer oder mehrere Arme der vom G-BA vorgeschriebenen Therapieoptionen entsprachen. Dabei beschränkt er sich auf die 4 häufigsten Therapien, die in der Flatiron-Health-Kohorte verabreicht wurden. Die Informationsbeschaffung erfolgte nicht systematisch, und ist daher nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Eine Dokumentation der Suchstrategie legt der pU nicht vor. Zudem ist die Beschränkung auf die 4 häufigsten Therapien in der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank nicht adäquat. Davon unabhängig lassen sich bei einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien Aussagen wegen der großen Unsicherheit nur bei Vorliegen großer Effekte ableiten. Diese liegen jedoch nicht vor. Auch eine Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich Nebenwirkungen im Sinne einer Äquivalenz lässt sich auf dieser Basis nicht ableiten.

***Zusammenfassung***

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Mikrosatelliteninstabilem (MSI) oder Mismatch-Reparaturmechanismus defizientem (dMMR) kolorektalen Karzinom, das nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie fortgeschritten ist. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab<sup>e</sup></li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab</li> <li>▪ 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab</li> <li>▪ Capecitabin ± Bevacizumab</li> <li>▪ Irinotecan als Monotherapie</li> <li>▪ Panitumumab als Monotherapie<sup>e</sup></li> <li>▪ Cetuximab als Monotherapie<sup>e</sup></li> <li>▪ Trifluridin / Tipiracil</li> <li>▪ Irinotecan + Cetuximab<sup>e</sup></li> <li>▪ Encorafenib + Cetuximab<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.</p> <p>c. Auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie sollte eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen.</p> <p>d. Regorafenib ist derzeit in Deutschland außer Vertrieb und stellt daher zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz wird Mitomycin ebenfalls nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen der antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes erachtet.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; VEGF: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.