

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 03.05.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nachfolgend als Chemotherapie bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

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
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren ^b fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$; Erstlinienbehandlung; Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Cisplatin ^c in Kombination mit 5-Fluorouracil
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CheckMate 648 geht der G-BA für das Anwendungsgebiet davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlentherapie nicht in Betracht kommt. c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</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 von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie wird die Studie CheckMate 648 eingeschlossen.

Die Studie CheckMate 648 ist eine noch laufende, offene, 3-armige RCT, in der Nivolumab entweder in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin (nachfolgend Nivolumab + Chemotherapie bezeichnet) oder in Kombination mit Ipilimumab (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab bezeichnet) gegenüber einer 5-Fluorouracil und Cisplatin-Kombinationschemotherapie (nachfolgend Chemotherapie bezeichnet) verglichen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der Vergleich des Nivolumab + Chemotherapiearms (Interventionsarm) mit dem Chemotherapiearm (Komparatorarm) relevant.

Eingeschlossen wurden in der Studie CheckMate 648 erwachsene Patientinnen und Patienten, die gemäß den Kriterien der American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7. Auflage), ein histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom oder ein adenosquamöses Karzinom (mit vorwiegender Plattenepithel-Differenzierung) des Ösophagus aufwiesen, das als nicht resezierbar fortgeschritten, rezidivierend oder metastasierend eingestuft wurde. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten nicht für kurative Therapieansätze, wie eine definitive Radiochemotherapie und / oder Operation infrage kommen und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , befinden.

Insgesamt wurden 970 Patientinnen und Patienten in der Studie CheckMate 648 eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 1:1:1 entweder zu einer Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie ($N = 321$), Nivolumab + Ipilimumab ($N = 325$) oder Chemotherapie ($N = 324$) randomisiert wurden.

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie) erfolgte in Zyklen von 4 Wochen und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte im Interventions- und Komparatorarm ebenfalls in Zyklen von 4 Wochen. Die Dosierung von Cisplatin entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Dosierung von 5-Fluorouracil wichen von der Zulassung ab. In der Studie CheckMate 648 umfasste die 5-Fluorouracil-Dosis 800 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1 bis 5 eines 4-wöchigen Zyklus. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 4000 mg/m^2 KOF pro Zyklus. Gemäß Fachinformation von 5-Fluorouracil soll die Dosis bei einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin 1000 mg/m^2 KOF an den Tagen 1 bis 5 eines 3- bis 4-wöchigen Zyklus betragen. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 5000 mg/m^2 KOF pro Zyklus. Insgesamt hat diese abweichende Dosierung von 5-Fluorouracil keine weiteren Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung. Darüber hinaus entsprach die Behandlung mit der Chemotherapie, auch in Bezug auf Dosisanpassungen und -verzögerung sowie Dosisreduktionen im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformationen.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Abbruch der Studienbehandlung. Darüber hinaus wurde die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm zulassungskonform auf maximal 24 Monate eingeschränkt. Nivolumab durfte zudem (allein oder in Kombination mit Chemotherapie) nach einer von den Prüfärztinnen und Prüfärzten beurteilten und den

Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien 1.1 entsprechenden Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Voraussetzung hierfür war u. a., dass die Patientinnen und Patienten die Behandlung tolerierten und nach Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes ein klinischer Nutzen bestand. Nach Feststellung einer erneuten Progression wurde die Behandlung abgebrochen.

Primäre Endpunkte der Studie CheckMate 648 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 23.08.2021 herangezogen.

Relevante Teilpopulation

Gemäß der Zulassung ist Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ indiziert. Entsprechend der Zulassung für Nivolumab betrachtet der pU in Modul 4 S aus der Studie CheckMate 648 ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$. Diese Teilpopulation umfasst 158 Patientinnen und Patienten im für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Interventionsarm (Nivolumab + Chemotherapie) sowie 157 Patientinnen und Patienten im Komparatorarm (Chemotherapie).

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CheckMate 648 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, als hoch eingestuft. Für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Morbidität

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Gesamtscores des FACT-E, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, 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 Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, 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 + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

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

Erbrechen (schwere UEs) und Pneumonie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erbrechen (schwere UEs) und Pneumonie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

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 sowohl positive als auch negative Effekte für Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie für die spezifischen UEs Erbrechen und Pneumonie jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden jeweils mit geringem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem Ausmaß, der den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor, die in der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden können, sodass insgesamt das Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie.

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
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren ^b fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %; Erstlinienbehandlung; Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Cisplatin ^c in Kombination mit 5-Fluorouracil	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CheckMate 648 geht der G-BA für das Anwendungsgebiet davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
 c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.
 d. In die Studie CheckMate 648 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 ≥ 2 übertragen werden können.
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
 PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

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