

## 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 02.05.2022 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten 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 <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren <sup>b</sup> fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1$ %; Erstlinienbehandlung; Kombinationstherapie mit Ipilimumab	Cisplatin <sup>c</sup> in Kombination mit 5-Fluorouracil
<p>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 Cisplatin-haltige 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

#### Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 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 Ipilimumab (nachfolgend als Nivolumab + Ipilimumab bezeichnet) oder in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin (nachfolgend als Nivolumab + Chemotherapie bezeichnet) gegenüber einer 5-Fluorouracil und Cisplatin-Kombinationschemotherapie (nachfolgend als Chemotherapie bezeichnet) verglichen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der Vergleich des Nivolumab + Ipilimumab-Studienarms (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)  $\leq 1$ , 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 + Ipilimumab (N = 325), Nivolumab + Chemotherapie (N = 321) oder Chemotherapie (N = 324) randomisiert wurden.

Die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm (Nivolumab + Ipilimumab) erfolgte in Zyklen von 2 Wochen und entsprach den Vorgaben der Fachinformation.

Die Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte im Komparatorarm in Zyklen von 4 Wochen. Die Dosierung von Cisplatin entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Dosierung von 5-Fluorouracil wich von der Zulassung ab. In der Studie CheckMate 648 umfasste die 5-Fluorouracil-Dosis 800 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1 bis 5 eines 4-wöchigen Zyklus. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 4000 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Zyklus. Gemäß Fachinformation von 5-Fluorouracil soll die Dosis bei einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1 bis 5 eines 3- bis 4-wöchigen Zyklus betragen. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 5000 mg/m<sup>2</sup> 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 Ipilimumab) nach einer von den Prüferinnen 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 Prüferin bzw. des Prüfärztes 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 Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  indiziert. Entsprechend der Zulassung für Nivolumab betrachtet der pU in Modul 4 T 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 + Ipilimumab) 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 + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt ist auffällig, dass diese einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen. Dabei zeigt sich im Nivolumab + Ipilimumab-Arm in den ersten Monaten ein stärkerer Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als im Chemotherapiearm. Etwa 6 Monate nach Studienbeginn kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven, und es zeigt sich erst im weiteren Verlauf ein Vorteil für Nivolumab + Ipilimumab. Dies deutet darauf hin, dass es Patientengruppen gibt, welche nicht bzw. weniger von der Intervention profitieren. Welche Charakteristika diese Patientengruppe aufweist, ist auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht ersichtlich. Die Kreuzung der Kaplan-Meier-Kurven könnte, neben anderen Faktoren, auf eine Effektmodifikation zurückzuführen sein, allerdings zeigt sich für keine der Subgruppenmerkmale, die in der Studie CheckMate 648 betrachtet werden, eine statistisch signifikante Interaktion. Die europäische Zulassungsbehörde hat auf Basis explorativer Post-hoc-Analysen einen entsprechenden Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen, dass Ärztinnen und Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen müssen, bevor sie eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigeren Faktoren und / oder einem aggressiven Krankheitsverlauf beginnen.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie.

### ***Morbidität***

#### *Gesundheitszustand*

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

## ***Nebenwirkungen***

### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie.

### *Schwere UEs und Abbruch wegen UEs*

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

### *Spezifische UEs*

#### *Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Schleimhautentzündung (UEs), Alopezie (UEs), Schluckauf (UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UEs), Erbrechen (SUEs), Anämie (schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Schleimhautentzündung (UEs), Alopezie (UEs), Schluckauf (UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UEs), Erbrechen (SUEs), Anämie (schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab 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 + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Dieser Effekt zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab zeigt sich jedoch aufgrund des sich kreuzenden Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven bei etwa 6 Monaten erst im weiteren Verlauf. Eine Aussage inwieweit Patientencharakteristika oder andere Faktoren den kreuzenden Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven erklären, ist auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht möglich. Somit ist nicht abschließend zu klären, welche Patientinnen und Patienten in erheblichem Maß von der Intervention profitieren. Die europäische Zulassungsbehörde hat auf Basis explorativer Post-hoc-Analysen einen entsprechenden Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen, dass Ärztinnen und Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen müssen, bevor sie eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigeren Faktoren und / oder einem aggressiven Krankheitsverlauf beginnen.

Des Weiteren zeigen sich für zahlreiche spezifische Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden sowohl für schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen als auch für nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit unterschiedlichem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für die Endpunkte SUEs und immunvermittelte schwerwiegende bzw. schwere UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von z. T. erheblichem Ausmaß, der den positiven Effekt für den Endpunkt 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.

In der vorliegenden Gesamtkonstellation der Daten wird insgesamt das Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft.

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 + Ipilimumab 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren <sup>b</sup> fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1$ %; Erstlinienbehandlung	Cisplatin <sup>c</sup> in Kombination mit 5-Fluorouracil	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>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 <math>\geq 2</math> übertragen werden können. Gemäß Fachinformation müssen Ärztinnen und Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit prognostisch ungünstigeren Faktoren und / oder einem aggressiven Krankheitsverlauf beginnen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>		

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