

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2023 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 des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

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 des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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 wird die Studie CA209-76K eingeschlossen. Die Studie CA209-76K ist eine noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie sollten Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen werden, bei denen die vollständige Resektion eines kutanen Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) erfolgt ist und die darüber hinaus keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben. Patientinnen und Patienten durften zu Studienbeginn keine Hinweise auf eine Resterkrankung aufweisen, und es musste

eine negative Wächterlymphknotenbiopsie vorliegen. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer vorbestehenden Autoimmunerkrankung sowie Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Melanom in der Vorgeschichte.

In die Studie wurden insgesamt 790 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Nivolumab oder Placebo randomisiert.

Die Studie CA209-76K gliedert sich in 2 Teile. Teil 1 umfasst die initiale adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Voraussetzungen bei der Behandlungsdauer und dem Zeitpunkt des Rezidivs die Option in den unverblindeten Teil 2 der Studie überzutreten und mit Nivolumab behandelt zu werden. Die vom pU in Modul 4 X des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu relevanten Endpunkten beziehen sich auf Teil 1 der Studie.

In Teil 1 der Studie erfolgte die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit geringen Abweichungen in den Empfehlungen zur Wiederaufnahme nach Abklingen von UEs. Die Dauer der adjuvanten Behandlung des Melanoms war gemäß den Vorgaben der Fachinformation in der Studie auf maximal 1 Jahr begrenzt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 20.04.2023 herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie CA209-76K 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. Trotz geringer Abweichungen (z. B. keine sonographische Untersuchung der Lymphknoten, keine Bestimmung des Tumormarkers S100B sowie Unterschiede bei der Häufigkeit von körperlichen Untersuchungen und der Bildgebung mittels Computertomografie [CT] / Magnetresonanztomografie [MRT]) von den Empfehlungen der S3-Leitlinie wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie engmaschig und gezielt zur Erkennung von Rezidiven untersucht, sodass das angewandte Untersuchungsregime als eine

hinreichende Annäherung an eine sachgerechte Operationalisierung von beobachtendem Abwarten gewertet wird.

Keine Daten zu Jugendlichen ab 12 Jahren verfügbar

Grundsätzlich war gemäß Studienplanung für die Studie CA209-76K zwar der Einschluss von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren vorgesehen, allerdings wurden in die Studie tatsächlich ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von > 18 Jahren eingeschlossen. Auf Basis der Studie sind daher keine Aussagen zum Zusatznutzen für die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom in den Stadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion möglich.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-76K als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Rezidive liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da der Effekt aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch nicht ausreichend sicher eingeschätzt werden kann. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D) Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30]), liegen keine geeigneten Daten vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs und weitere spezifische UEs wird als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Eine Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben liegt zum aktuellen Datenschnitt noch nicht vor. Für den Endpunkt Gesamtmortalität, basierend auf Angaben zu den bis zum Datenschnitt aufgetretenen Todesfällen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es 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 zeigt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das rezidivfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Die Ergebnisse der Operationalisierungen Rezidivrate und rezidivfreies Überleben unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. In der vorliegenden Datensituation wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie den zeitlichen Verläufen das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als beträchtlich eingestuft.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu 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 ein positiver und mehrere negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte: Bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit bis zu erheblichem Ausmaß. Bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, wobei das Ausmaß jeweils beträchtlich ist. Die beobachteten Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beziehen sich dabei ausschließlich auf einen verkürzten Beobachtungszeitraum bis zum Behandlungsende zuzüglich bis zu 100 Tage. Aussagen zu spät auftretenden bzw. länger andauernden Ereignissen sind auf Basis der vorliegenden Daten für diese Endpunkte daher nicht möglich. Zu gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine geeigneten Auswertungen vor. In der Gesamtabwägung stellen die negativen Effekte und die fehlenden Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und Gesundheitszustand den Vorteil bei Rezidiven jedoch nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren liegen aus der Studie CA209-76K keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Jugendliche ab 12 Jahren nicht belegt.

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 des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten	<ul style="list-style-type: none">▪ Erwachsene: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^b▪ Jugendliche ab 12 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie CA209-76K 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		

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