

# Nivolumab (Melanom, adjuvant, Stadium IIB oder IIC)

Addendum zum Projekt A23-94  
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white capital letters.

**ADDENDUM**

Projekt: A24-23

Version: 1.0

Stand: 29.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1737

DOI: 10.60584/A24-23

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Nivolumab (Melanom, adjuvant, Stadium IIB oder IIC) – Addendum zum Projekt A23-94

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

06.02.2024

## **Interne Projektnummer**

A24-23

## **DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-23>

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom, adjuvant, Stadium IIB oder IIC); Addendum zum Projekt A23-94 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-23>.

### **Schlagwörter**

Nivolumab, Melanom, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT04099251

### **Keywords**

Nivolumab, Melanoma, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04099251

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Simon Bogner
- Deborah Ingenghag-Reister
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu den patientenberichteten         Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene         Lebensqualität.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Verzerrungspotenzial.....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Ergebnisse .....</b>	<b>3</b>
2.3.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	7
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>8</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	4
Tabelle 2: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Models for repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.02.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-94 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Analysen anhand eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) mit Beobachtungsdauer über das Behandlungsende hinaus für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30]) und für den Endpunkt Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zur adjuvanten Behandlung eines Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CA209-76K eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-94 [1].

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren [2] nachgereichten Auswertungen zu den mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet.

### 2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den vom pU im Dossier vorgelegten MMRM-Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D VAS, wurden Erhebungen nach Behandlungsende jeweils nicht berücksichtigt. Dies betrifft für den EORTC QLQ-C30 sowie für die EQ-5D VAS 2 Folgerhebungen an Tag 30 und an Tag 100 nach der letzten Dosis der Studienmedikation und für die EQ-5D VAS darüber hinaus weitere Erhebungen, die nach Behandlungsende alle 12 Wochen für bis zu 5 Jahre (gemessen an dem Zeitraum seit Beginn der Behandlung) erfolgen sollten. Die vorgelegten Auswertungen waren daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Wie in der Dossierbewertung beschrieben, ist es notwendig, dass der gesamte Beobachtungszeitraum einschließlich der Folgerhebungen nach Behandlungsende in die Analysen eingeht und die Werte nach Behandlungsende in nachvollziehbarer Weise den korrespondierenden zeitlichen Visiten zugeordnet werden (zur weiteren Erläuterung siehe [1]).

In seiner Stellungnahme hat der pU für die mittels EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D VAS erhobenen Endpunkte MMRM-Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum (inklusive Folgerhebungen nach Therapieende [Beendigung der 12-monatigen adjuvanten Behandlung oder vorzeitiger Therapieabbruch]) vorgelegt. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen auf Basis von Responsekriterien hat der pU weder im Dossier noch in seiner Stellungnahme vorgelegt.

### 2.2 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30) wird als hoch bewertet. Bei diesen Endpunkten liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften

Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) wird aufgrund von fallenden Rücklaufquoten im späteren Studienverlauf als hoch bewertet.

### **2.3 Ergebnisse**

Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität (Gesundheitszustand und Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab			Placebo			Nivolumab vs. Placebo
	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn, MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn, MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	
<b>CA209-76K</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>	501	84,8 (13,8)	-1,05 [-1,89; -0,21]	256	84,7 (12,1)	0,12 [-1,03; 1,27]	-1,17 [-2,57; 0,23]; 0,103
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>d</sup>							
Fatigue	500	12,0 (16,7)	6,10 [4,90; 7,29]	254	12,1 (17,1)	4,48 [2,86; 6,10]	1,62 [-0,36; 3,61]; 0,109
Übelkeit und Erbrechen	500	1,7 (9,0)	1,57 [1,07; 2,07]	254	0,8 (3,8)	0,81 [0,14; 1,49]	0,76 [-0,07; 1,59]; 0,074
Schmerzen	502	9,8 (19,1)	2,79 [1,63; 3,95]	254	10,1 (18,0)	0,23 [-1,35; 1,80]	2,56 [0,64; 4,49]; 0,009
							SMD: 0,20 [0,05; 0,35]
Dyspnoe	500	6,5 (16,9)	2,39 [1,30; 3,48]	254	5,6 (15,9)	3,20 [1,73; 4,67]	-0,81 [-2,61; 0,99]; 0,379
Schlaflosigkeit	499	17,6 (25,1)	0,11 [-1,26; 1,48]	254	14,8 (23,8)	-0,56 [-2,41; 1,29]	0,67 [-1,60; 2,94]; 0,563
Appetitverlust	500	3,7 (13,3)	3,46 [2,54; 4,38]	254	3,0 (10,5)	1,49 [0,25; 2,72]	1,97 [0,46; 3,49]; 0,011
							SMD: 0,20 [0,05; 0,35]
Verstopfung	500	5,1 (15,0)	0,91 [0,03; 1,80]	254	5,2 (15,1)	0,77 [-0,42; 1,96]	0,15 [-1,32; 1,61]; 0,844
Diarrhö	501	4,1 (12,5)	1,82 [1,03; 2,60]	252	4,1 (12,5)	0,36 [-0,68; 1,41]	1,45 [0,17; 2,74]; 0,027
							SMD: 0,17 [0,02; 0,32]

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Nivolumab			Placebo			Nivolumab vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte zu Studien- beginn, MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte zu Studien- beginn, MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
EORTC QLQ-C30 <sup>c</sup>							
globaler Gesund- heitsstatus	500	81,6 (17,2)	-4,16 [-5,18; -3,14]	251	82,3 (15,4)	-1,98 [-3,37; -0,59]	-2,18 [-3,88; -0,48]; 0,012 SMD: -0,19 [-0,35; -0,04]
körperliche Funktion	499	92,5 (13,4)	-2,01 [-2,81; -1,21]	254	91,5 (14,9)	-0,65 [-1,74; 0,44]	-1,36 [-2,69; -0,03]; 0,045 SMD: -0,15 [-0,31; 0,00]
Rollen- funktion	501	91,2 (19,2)	-2,28 [-3,48; -1,08]	254	88,8 (21,8)	0,36 [-1,27; 1,99]	-2,64 [-4,64; -0,65]; 0,009 SMD: -0,20 [-0,35; -0,05]
emotionale Funktion	501	86,1 (16,8)	0,96 [-0,08; 2,00]	252	87,5 (15,8)	1,04 [-0,38; 2,45]	-0,08 [-1,81; 1,65]; 0,929
kognitive Funktion	501	93,0 (13,5)	-2,30 [-3,25; -1,35]	252	95,1 (10,3)	-2,71 [-4,00; -1,42]	0,41 [-1,18; 1,99]; 0,612
soziale Funktion	501	92,4 (16,7)	0,02 [-0,97; 1,00]	252	91,8 (18,3)	1,76 [0,42; 3,09]	-1,74 [-3,37; -0,10]; 0,037 SMD: -0,16 [-0,31; -0,01]
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn</p> <p>b. Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung und der Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt als feste Effekte sowie Wert zu Studienbeginn und Stratifizierungsfaktor als Kovariaten. Nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patientinnen und Patienten (EORTC QLQ-C30) bzw. 20 Patientinnen und Patienten (EQ-5D VAS) flossen in die Auswertung ein.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand bzw. bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g); VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Gesundheitszustand und Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

## **Morbidität**

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) 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.

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Schmerzen, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30***

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Das jeweilige 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### 2.3.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Dossierbewertung A23-94):

- Alter (< 65 / ≥ 65)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- AJCC-Tumorstadium (T3b vs. T4a vs. T4b)

Der pU hat keine Subgruppenanalysen zu den nachgereichten Auswertungen vorgelegt. In der vorliegenden Situation ist nicht davon auszugehen, dass die fehlenden Subgruppenanalysen einen Einfluss auf die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen haben.

### 2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab aus der Dossierbewertung A23-94 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-94 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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"> <li>▪ Erwachsene: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen<sup>b</sup></li> <li>▪ Jugendliche ab 12 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>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.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom, adjuvant, Stadium IIB oder IIC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-94>.
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1693: Nivolumab (Melanom, adjuvant, Stadium IIB oder IIC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1000/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1000/#dossier>.