

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab Neubewertung nach Fristablauf: Melanom, adjuvante Therapie

Berlin, den 22. Juli 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom, adjuvante Therapie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1146,

Auftrag: A21-39, Version 1.0, Stand: 29.06.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4590/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-668.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-04-01-D-668:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/667/>

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----------|
| TEIL 1: Allgemeine Aspekte | 4 |
| Einleitung | 4 |
| TEIL 2: Spezifische Aspekte | 4 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | 4 |
| Eingeschlossene Studien | 5 |
| Ein-/Ausschlusskriterien | 5 |
| Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) | 5 |
| Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) | 5 |
| Studie IMMUNED | 6 |
| Endpunkte | 6 |
| Ergebnisse Endpunkte indirekter Vergleich Studie CA209-238 und Studie CA184-029 | 6 |
| Mortalität | 6 |
| Morbidität | 6 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 7 |
| Nebenwirkungen | 7 |
| Ergebnisse Endpunkte Studie IMMUNED | 11 |
| Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 12 |
| Zusammenfassung | 12 |
| Fazit | 13 |
| Literaturverzeichnis | 13 |

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Nivolumab in der Indikation Melanom (adjuvante Therapie) erstmalig zum 27.08.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.02.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2021 aus. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 21.02.2019 erfolgte die Befristung aufgrund von ausstehenden Auswertungen aus der Studie CA209-238 (1;2). Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sollten im vorgelegten Dossier des pU die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, gezeigt werden (siehe IQWiG Dossierbewertung A21-39).

In seinem Beschluss vom 21.02.2019 sah der G-BA für Nivolumab für die Gruppe der erwachsenen Patienten nach vollständiger Resektion des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (3).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 4]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|---|
| adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen | <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder <ul style="list-style-type: none">• Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder <ul style="list-style-type: none">• beobachtendes Abwarten^b |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Der G-BA hat die ZVT „beobachtendes Abwarten“ nicht weiter spezifiziert. Zur Definition der ZVT in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der IQWiG Dossierbewertung.

BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf

Im Stadium III entspricht die Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation ebenso wie die Anwendung von Dabrafenib/Trametinib dem aktuellen Therapiestandard. Auch im Stadium IV-NED („no evidence of disease“; ohne Residuen

nach Resektion) wird in der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF eine adjuvante Therapie empfohlen, eine Zulassung besteht in diesem Stadium derzeit jedoch nur für Nivolumab.

„Beobachtendes Abwarten“ im Stadium III galt bei Durchführung der Studie CA184-029 noch als ein Standard, aktuell wird insbesondere in den Stadien IIIB, IIIC und IV-NED eine adjuvante Therapie empfohlen (4).

Eingeschlossene Studien

Der pU benennt für den direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“ die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) IMMUNED (5).

Das IQWiG sieht jedoch die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie als nicht geeignet an für die vorliegende Nutzenbewertung. Der pU selbst zieht die Studie IMMUNED lediglich als Unterstützung für einen von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“ auf Basis von zwei RCTs heran. Für diesen indirekten Vergleich zieht der pU die Studien CA209-238 (1;2;6) und CA184-029 (7) heran. [IQWiG Dossierbewertung, S. 15–18]

Ein-/Ausschlusskriterien

Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab)

In der doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie Phase-III-Studie CA209-238 wurden erwachsene Patienten untersucht, bei denen ein Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV vollständig reseziert wurde und die somit frei von Erkrankung waren sowie einen ECOG-PS („Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status“) 0 oder 1 hatten. Jeweils 453 Patienten wurden in den Nivolumab- oder in den Ipilimumab-Arm randomisiert. Daten für Patienten mit dem Krankheitsstadium IIIA liegen somit nicht vor.

Für die vorangegangene Nutzenbewertung (Erstbewertung Melanom, adjuvante Therapie) hatte der pU für die Studie Ergebnisse zu den ersten beiden Datenschnitten (zum 12.06.2017 und zum 14.12.2017) vorgelegt, für die jeweils keine Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen war. Zudem stand die finale Analyse zum rezidivfreien Überleben mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 36 Monaten aus. Der pU legt nun zum finalen Datenschnitt vom 29.01.2020 Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo)

In der doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie CA184-029 wurde Ipilimumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen ein Melanom im Stadium

- IIIA mit Metastasen > 1 mm,
- IIIB oder
- IIIC ohne „In-transit“-Metastasen

vollständig reseziert wurde und die als frei von der Erkrankung galten (ECOG-PS 0 oder 1). In der Studie wurden 457 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm und 476 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert. Somit liegen für die Studie CA184-029 keine Daten zum Krankheitsstadium IV vor.

Für die Studie CA184-029 hat der pU bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung Ergebnisse zu den beiden durchgeführten Daten-schnitten (17.12.2013 und 13.05.2016) vorgelegt. Für diese Nutzenbewertung legt der pU die Ergebnisse zum finalen Daten-schnitt vom 13.05.2016 vor.

Studie IMMUNED

In der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie IMMUNED mit 167 Patienten erhielten 56 Patienten Nivolumab plus Ipilimumab, 59 Patienten Nivolumab und 52 Patienten Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem Melanom im Stadium IV ohne Anzeichen einer Erkrankung nach Operation oder Strahlentherapie (5).

Endpunkte

[IQWiG Dossierbewertung, S. 48–52, Tab. 15, 16; S. 53–55]

Ergebnisse Endpunkte indirekter Vergleich Studie CA209-238 und Studie CA184-029

Mortalität

Für das IQWiG liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber „beobachtendem Abwarten“; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen indirekten Vergleich auf Basis der Ergebnisse zu den Gesamtpopulationen der Studien durchführt und daraus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, weist aber darauf hin, dass in der CA209-238-Studie zwischen Nivolumab und Ipilimumab zwar kein relevanter Unterschied beim Gesamtüberleben bestand, dass jedoch in der Studie CA184-029 ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben von Ipilimumab gegenüber Placebo gezeigt wurde.

Morbidität

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen für das IQWiG keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber „beobachtendem Abwarten“; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

- Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für das IQWiG ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu der ZVT „beobachtendes Abwarten“ für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC. Anhand der vorliegenden Daten wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv sowie in den zeitlichen Verläufen das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als erheblich eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, da dieser ausschließlich für das rezidivfreie Überleben (RFS) einen indirekten Vergleich auf Basis der Ergebnisse zu den Gesamtpopulationen der Studien für seine Bewertung heranzieht und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen für das IQWiG keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber „beobachtendem Abwarten“; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE kein indirekter Vergleich durchgeführt. Für den Endpunkt immunvermittelte UE liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.

Daraus ergibt sich für das IQWiG in Übereinstimmung mit dem Ergebnis des pU insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber „beobachtendem Abwarten“; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, weist aber darauf hin, dass eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie gegenüber „beobachtendem Abwarten“ mit einer höheren Toxizität assoziiert ist (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo [IQWiG Dossierbewertung, S. 48–52, Tab. 15]

| Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab | | Gruppenunter- schied HR [95 % CI]; p-Wert |
|---|---------------------------|---|------------|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] | |
| | | PatientInnen mit Ereignis n (%) | | PatientInnen mit Ereignis n (%) | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab 238 (Datenschnitt 29.01.2020) | 368 | n. e. 85 (23,1) | 367 | n. e. 89 (24,3) | 0,93 [0,69; 1,25]; 0,634 |
| Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016) | 378 | 59,14 [48,39; n. e.] 189 (50,0) | 377 | n. e. [79,41; n. e.] 144 (38,2) | 1,39 [1,12; 1,72]; 0,003 |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: | | | | | |
| Nivolumab vs. Placebo | | | | | – |
| Mortalität | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | | keine verwertbaren Daten | | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | | keine verwertbaren Daten | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | | keine verwertbaren Daten | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab 238 (Datenschnitt 29.01.2020) | 367 | 0,49 [0,43; 0,56] 360 (98,1) | 367 | 0,33 [0,26; 0,39] 362 (98,6) | – |
| Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016) | 377 | 0,82 [0,72; 1,05] 334 (88,6) | 373 | 0,26 [0,26; 0,36] 366 (98,1) | – |

| Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab | | Gruppenunter- schied |
|---|---------------------------|---|------------|---|-------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] | |
| | | PatientInnen mit Ereignis n (%) | | PatientInnen mit Ereignis n (%) | HR [95 % CI]; p-Wert |
| SUEs | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab 238 (Datenschnitt 29.01.2020) | 367 | n. e. 75 (20,4) | 367 | n. e. [6,44; n. e.] 172 (46,9) | 0,31 [0,23; 0,40]; < 0,001 |
| Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016) | 377 | n. e. 80 (21,2) | 373 | 9,69 [4,21; 21,22] 200 (53,6) | 0,28 [0,22; 0,36]; < 0,001 |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: | | | | | |
| Nivolumab vs. Placebo | | | | | – |
| Schwere UEs | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab 238 (Datenschnitt 29.01.2020) | 367 | n. e. 111 (30,2) | 367 | 3,25 [2,76; 4,80] 228 (62,1) | 0,30 [0,24; 0,38]; < 0,001 |
| Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016) | 377 | n. e. [38,60; n. e.] 96 (25,5) | 373 | 8,08 [3,29; 14,52] 204 (54,7) | 0,33 [0,26; 0,42] < 0,001 |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: | | | | | |
| Nivolumab vs. Placebo | | | | | – |
| Abbruch wegen UEs | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab 238 (Datenschnitt 29.01.2020) | 367 | n. e. 43 (11,7) | 367 | n. e. [7,85; n. e.] 173 (47,1) | 0,18 [0,13; 0,25]; < 0,001 |
| Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016) | 377 | n. e. 22 (5,8) | 373 | 17,97 [8,31; 28,78] 184 (49,3) | 0,09 [0,05; 0,13]; < 0,001 |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: | | | | | |
| Nivolumab vs. Placebo | | | | | – |
| Immunvermittelte UEs | keine verwertbaren Daten | | | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo [IQWiG Dossierbewertung, S. 51–52, Tab. 16]

| Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie N | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab | | Gruppenunter- schied RR [95 % CI]; p-Wert |
|---|---------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|--|
| | N | PatientInnen mit Ereignis n (%) | N | PatientInnen mit Ereignis n (%) | |
| Mortalität | | | | | |
| Rezidive | | | | | |
| Nivolumab vs. Ipilimumab 238 (Datenschnitt 29.01.2020) | | | | | |
| Rezidivrate | 368 | 166 (45,1) | 367 | 205 (55,9) | 0,81 [0,70; 0,93]; k. A. |
| Lokales Rezidiv | 368 | 32 (8,7) | 367 | 42 (11,4) | – |
| Regionales Rezidiv | 368 | 33 (9,0) | 367 | 39 (10,6) | – |
| Fernmetastase | 368 | 97 (26,4) | 367 | 111 (30,2) | – |
| Tod | 368 | 3 (0,8) | 367 | 11 (3,0) | – |
| Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016) | | | | | |
| Rezidivrate | 378 | 274 (72,5) | 377 | 227 (60,2) | 1,20 [1,09; 1,33]; k. A. |
| Lokales Rezidiv | 378 | 10 (2,6) | 377 | 13 (3,4) | – |
| <i>in-transit</i> Metastasen | 378 | 28 (7,4) | 377 | 23 (6,1) | – |
| Regionales Rezidiv | 378 | 57 (15,1) | 377 | 39 (10,3) | – |
| Fernmetastase | 378 | 170 (45,0) | 377 | 136 (36,1) | – |
| Tod | 378 | 9 (2,4) | 377 | 16 (4,2) | – |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: | | | | | |
| Nivolumab vs. Placebo | | | | | 0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001 |
| Morbidität | | | | | |
| Rezidive | | | | | |

| Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie N | Nivolumab bzw. Placebo | | Ipilimumab | | Gruppenunter- schied |
|---|---------------------------|---|------------|--|--------------------------------------|
| | N | PatientInnen mit Ereignis n (%) | N | PatientInnen mit Ereignis n (%) | RR [95 % CI]; p-Wert |
| Nivolumab vs. Ipilimumab 238 (Datenschnitt 29.01.2020) | | | | | |
| Rezidivfreies Überleben | 368 | Mediane Zeit bis zum Ereignis: 52,37 [43,96; n. e.] | 367 | Mediane Zeit bis zum Ereignis: 26,87 [17,08; 38,01] | HR: 0,71 [0,58; 0,87]; < 0,001 |
| Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016) | | | | | |
| Rezidivfreies Überleben | 378 | Mediane Zeit bis zum Ereignis: 11,63 [10,32; 16,20] | 377 | Mediane Zeit bis zum Ereignis 21,19 [16,46; 28,12] | HR: 1,33 [1,12; 1,59]; 0,001 |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: | | | | | |
| Nivolumab vs. Placebo | | | | | HR: 0,53 [0,41; 0,70]; < 0,001 |

Ergebnisse Endpunkte Studie IMMUNED

Nach einem medianen Follow-up von 28,4 Monaten war das mediane RFS in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe nicht erreicht, während das mediane RFS 12,4 Monate (95 % Konfidenzintervall [CI] 5,3–33,3) in der Nivolumab-Gruppe und 6,4 Monate (95 % CI 3,3–9,6) in der Placebogruppe betrug. Die Hazard Ratio (HR) für ein Rezidiv in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe gegenüber der Placebogruppe lag bei 0,23 (97,5 % CI 0,12–0,45; $p < 0,0001$) und für die Nivolumab-Gruppe gegenüber der Placebogruppe bei 0,56 (97,5 % CI 0,33–0,94; $p = 0,011$). In der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe betrug das RFS nach einem Jahr 75 % (95 % CI 61,0–84,9) und nach zwei Jahren 70 % (95 % CI 55,1–81,0); in der Nivolumab-Gruppe betrug das RFS nach einem Jahr 52 % (95 % CI 38,1–63,9) und nach zwei Jahren 42 % (95 % CI 28,6–54,5); in der Placebogruppe betrug diese Rate 32 % (95 % CI 19,8–45,3) nach einem Jahr und 14 % (95 % CI 5,9–25,7) nach zwei Jahren. Behandlungsbedingte UE vom Grad 3–4 wurden bei 71 % (95 % CI 57–82) der Patienten in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe und bei 27 % (95 % CI 16–40) der Patienten in der Nivolumab-Gruppe festgestellt. Behandlungsbedingte UE jeglichen Grades führten bei 34 (62 %) von 55 Patienten in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe zum Abbruch der Behandlung und bei sieben (13 %) von 56 Patienten in der Nivolumab-Gruppe. Drei Todesfälle wurden berichtet, die aber als nicht auf die Studienbehandlung zurückzuführen angesehen wurden (5).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Insgesamt sieht das IQWiG einen Zusatznutzen für Nivolumab im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ und bewertet ihn für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich. [IQWiG Dossierbewertung, S. 56–59]

Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen für das IQWiG für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund endpunktspezifischer Aspekte, die die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich infrage stellen bzw. der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird vom IQWiG für die patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorien jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet.

Aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit insbesondere der Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ist für das IQWiG keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden möglich. Anhand der vorliegenden Daten wird allerdings nicht davon ausgegangen, dass der mögliche Schaden bei diesen Endpunkten den erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive gänzlich infrage stellen kann. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht quantifizierbar.

Der Zusatznutzen im indirekten Vergleich wird auf Grundlage der Ergebnisse der in beiden Studien CA209-238 und CA184-029 untersuchten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC abgeleitet. Für die Teilpopulationen im Stadium IIIA und IV ist ein indirekter Vergleich nicht möglich. In der CA209-238-Studie zeigten sich jedoch auch für Patientinnen und Patienten im Stadium IV-NED positive Effekte für Nivolumab gegenüber Ipilimumab hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, die mit den Effekten im Stadium IIIB und IIIC vergleichbar sind (siehe hierzu die Begründung im IQWiG-Dossier Abschnitt 2.4.3, Seite 55). [IQWiG Dossierbewertung, S. 55]

Zusammenfassend sieht das IQWiG für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Krankheitsstadium IIIB/C bis IV) nach vollständiger Resektion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“. Keinen Zusatznutzen sieht das IQWiG für Patientinnen und Patienten dagegen im Krankheitsstadium IIIA.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Zusammenfassung

Relevant für die Nutzenbewertung von Nivolumab in der Indikation Melanom (adjuvante Therapie) sind die Krankheitsstadien IIIA-C und Stadium IV-NED (ohne Anhalt für Residuen nach Resektion). Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA wurden nicht von der Studie CA209-238, Patientinnen und Patienten im Stadium IV wurden nicht von der Studie CA184-029 erfasst. Auf diese Subgruppen sind die Studienergebnisse daher nicht mit gleicher Sicherheit übertragbar.

Der indirekte Vergleich der Studien CA209-238 und CA184-029 ist auf die Subgruppe im Stadium IIIA nicht anwendbar. Für das Stadium IIIA gibt es keine Daten aus anderen

Studien, die für einen Zusatznutzen sprechen. Die Unsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Nivolumab in der adjuvanten Therapie im Stadium IIIA wird auch im Diskussionsteil der aktuellen US-amerikanischen NCCN-Leitlinien dargestellt (8).

Für Patientinnen und Patienten im Stadium IV wurde vom pU zusätzlich die randomisierte Phase-II-Studie IMMUNED vorgelegt, die bei Patientinnen und Patienten im Stadium IV-NED den Einsatz von Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab vs. Placebo vergleicht (5). Das RFS war für die beiden aktiven Arme gegenüber Placebo überlegen. Die Toxizität war im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm hoch, im Nivolumab-Arm akzeptabel. Vom IQWiG wurde diese Studie nicht einbezogen, da die Gesamtpopulation zum Teil auch Patientinnen und Patienten ohne vollständige chirurgische Resektion umfasste. Dies betrifft jeweils 10 % der Patienten im Nivolumab- und im Placebo-Arm, bei denen vorbestehende Hirnmetastasen nur bestrahlt und nicht komplett reseziert wurden (siehe IQWiG Dossierbewertung Seite 106, Tabelle 34). Für diese Gruppe ist eine Unterbehandlung im Placebo-Arm möglich. Dieser Einwand kann jedoch den deutlichen Vorteil gegenüber Placebo hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven nicht vollkommen aufheben. [IQWiG Dossierbewertung, S. 106, Tab. 34]

Auch zeigte sich in der Studie CA209-238 für die Subgruppe im Stadium IV gegenüber Ipilimumab ein ähnlicher Vorteil im RFS (HR 0,70) wie für die Subgruppe im Stadium IIIB/IIIC (HR 0,65) (2).

Für Patientinnen und Patienten im Stadium IV-NED ist daher auch ohne indirekten Vergleich ein Zusatznutzen wie für die Stadien IIIB und IIIC anzunehmen. Ein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen den Subgruppen mit/ohne BRAF-600V-Mutation wurde nicht nachgewiesen (4).

Fazit

Die AkdÄ sieht für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Krankheitsstadium IIIB/C bis IV) nach vollständiger Resektion einen Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“. **Keinen Zusatznutzen** sieht die AkdÄ für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0041-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (letzter Zugriff: 21. Juli 2021). Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0041; EMA/512593/2018. London, 28. Juni 2018.
2. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824-1835.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung): https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-381/2019-02-21_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-386.pdf. Berlin, 21. Februar 2019.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf (letzter Zugriff: 7. Juli 2020). AWMF-Register-Nummer: 32/024OL. Langversion 3.3, Stand: Juli 2020.

5. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC et al.: Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395: 1558-1568.
6. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M et al.: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1465-1477.
7. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al.: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 522-530.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - melanoma, cutaneous: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492> (letzter Zugriff: 7. Juli 2021). Version 2.2021, Stand: 19. Februar 2021.