

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

24. Dezember 2018

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab
(Melanom, adjuvante Therapie)**

veröffentlicht am 3. Dezember 2018

Vorgangsnummer 2018-09-1-D-386

IQWiG Bericht Nr. 684

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 2. 1. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Rezidivfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms ist das erste Verfahren in dieser Therapieindikation. Nivolumab ist zugelassen zur adjuvanten Therapie von Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach vollständiger Resektion. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	beobachtendes Abwarten	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Stadium III entspricht nicht dem in deutschen Leitlinien empfohlenen Standard einer adjuvanten Therapie mit Interferon alpha.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie CA209-238 zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab. Zum Vergleich mit der ZVT wurde die Phase-III-Studie CA184-029 (Ipilimumab versus Placebo) mit dem Brückenkomparator Ipilimumab herangezogen.
- Nivolumab führt zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, im direkten Vergleich gegenüber Ipilimumab mit einem Hazard Ratio von 0,65, im indirekten Vergleich gegenüber Placebo mit einem Hazard Ratio von 0,53.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Nivolumab niedriger als unter Ipilimumab, auch die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche. Die Lebensqualität veränderte sich nur wenig gegenüber der Basisuntersuchung.
- Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Nivolumab wird durch die folgenden, methodischen Probleme beeinträchtigt:
 - Die Patientenkollektive der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 sind nicht identisch. Patienten im Stadium IV wurden in CA184-029 nicht eingeschlossen.
 - Es fehlen Daten zum ereignisfreien und zum Gesamtüberleben.

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksame Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom, auch in der adjuvanten Therapie. Weitere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit müssen die geeignete Patientengruppe für die adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint- und/oder gezielten BRAF/MEK-Inhibitoren identifizieren und den Zusatznutzen nachhaltig quantifizieren.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Im Jahr 2013 wurden mehr als 21.000 Patienten mit einem Melanom diagnostiziert [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 60, für Männer bei 64 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.

Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen mit den gezielten Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich mehrere, hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.

3. Stand des Wissens

Die Prognose von Melanompatienten ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die 10-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium IIIA bei 70-75%, und im Stadium IIIB bei 40-45% [2]. Seit über 40 Jahren werden Konzepte der adjuvanten Systemtherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Langzeit-Überlebensrate getestet.

Im Mittelpunkt der adjuvanten Therapie der letzten 2 Jahrzehnte standen Studien zur Immuntherapie mit Interferon alpha. Inzwischen liegen Daten aus mehr als 20 randomisierten Studien vor. Dosierung, Therapiedauer, Applikationsform und chemische Zubereitung von Interferon alpha waren in den Studien unterschiedlich. Basis der Bewertung in Leitlinien sind mehrere Metaanalysen, siehe auch Tabelle 2. Dabei führte die adjuvante Therapie mit Interferon alpha in einer Metaanalyse von 14 Studien mit 8122 Patienten in den Stadien II und III zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien (Hazard Ratio 0,82) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,89) [3]. In einer Zusammenfassung der EORTC Studien profitierten im Stadium III vor allem Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und im Stadium IIIA-N1 [4]. Auf der Basis dieser Daten empfiehlt die aktuelle deutsche S3 Leitlinie zum Melanom, dass Patienten im AJCC-Tumorstadium IIB/C und IIIA-C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden soll. Gleichzeitig wird auf die z. T. sehr belastenden Nebenwirkungen hingewiesen [5]. Interferon alpha 2b ist in Deutschland zugelassen zur adjuvanten Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

Bei Patienten nach chirurgischer Metastasektomie im Stadium IV liegen keine Daten randomisierter Studien zum Wert einer adjuvanten Systemtherapie. Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie zum Melanom kam deshalb zu dem Schluss, dass bei diesen Patienten keine Empfehlung zur adjuvanten Therapie gegeben werden kann [5].

Bei Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom werden BRAF Inhibitoren in der adjuvanten Therapie getestet. In der Studie COMBI-AD führte die Kombination Dabrafenib + Trametinib bei Patienten im Stadium III zur signifikanten Erhöhung der rezidivfreien Überlebensrate nach 3 und 4 Jahren. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten der Kombination, erreichte aber nicht die für die Interim-Analyse präspezifizierte Signifikanzschwelle [6, 7]

In der ersten Publikation der BRIM8-Studie zum Wert von Vemurafenib zeigte sich eine Verlängerung der medianen krankheitsfreien Überlebenszeit sowohl in den Stadien IIC/IIIA/IIIB als auch im Stadium IIIC. Im Stadium IIIC war der Unterschied nicht signifikant mit überlappenden Konfidenzintervallen. Aufgrund des hierarchischen Studiendesigns wurde die Gesamtstudie als negativ bewertet [8].

Als erstes Arzneimittel aus der neuen Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde Ipilimumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms getestet, siehe Tabelle 2. Die Daten einer randomisierten Studie mit 951 Patienten im Stadium III führten zur Zulassung durch die FDA im Oktober 2015. Die EMA hat Ipilimumab in dieser Indikation nicht zugelassen. Daten randomisierter und voll publizierter Studien zur adjuvanten Immuntherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Adjuvante Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² / RFÜ ³	ÜL ⁵
------------------	-----------	-----------	---------------	----------------	-------------------------------------	-----------------

					(HR ⁴)	(HR ⁴)
Mocellin, 2010 [3]	Hochrisiko	Beobachtung	Interferon alpha	8122	0,82 ^{2,7} p < 0,001	0,89 p = 0,002
Eggermont, 2015 [9] Dossier	Stadium III	Placebo	Ipilimumab 10 mg/kg KG	951	17,1 vs 27,6 ^{3,6} 0,664 p = 0,0008	n.e. ⁸ vs 86,6 0,72 p = 0,0013
Weber, 2017 [10] Dossier	Stadium IIIB, IIIC, IV	Ipilimumab 10 mg / kg KG	Nivolumab	906	24,1 vs 30,8 ³ 0,65 p < 0,001	
Eggermont, 2018 [11]	Stadium III	Placebo	Pembrolizumab	1019	61,0 vs 75,4 ^{3,9} 0,57 p < 0,001	

¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ - krankheitsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ RFÜ - rezidivfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ ÜLR – rezidivfreie Überlebensrate nach 12 Monaten, in %;

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Stadium III ist die Gabe von Interferon alpha der Standard für die adjuvante Systemtherapie und damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei Patienten mit Kontraindikationen und bei Ablehnung einer Interferon-Therapie ist abwartendes Verhalten indiziert.

Im Stadium IV nach vollständiger Resektion von Metastasen ist abwartendes Verhalten die zweckmäßige Vergleichstherapie.

4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-238 (Checkmate 238) zum randomisierten Vergleich von Nivolumab vs Ipilimumab. Um die Vorgabe des Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erfüllen, nutzt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA184-029 zum randomisierten Vergleich von Ipilimumab versus Placebo, und setzt Ipilimumab als Brückenkomparator ein.

Die Einschlusskriterien der beiden Studien waren nicht identisch:

CA184-029 (Ipilimumab vs Placebo)

Stadium IIIA, IIIB, IIIC

CA209-238 (Nivolumab vs Ipilimumab)

Stadium IIIB, IIIC, IV (nach Metastasektomie)

Deutsche Zentren waren an der Studie CA209-238 nicht beteiligt. Die Ergebnisse der Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9, 10].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte bei Patienten mit Melanom. Daten zum Einfluss der adjuvanten Therapie mit Nivolumab auf die Gesamtüberlebenszeit aus der Studie CA209-238 liegen bisher nicht vor. Wegen der hohen Wirksamkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der metastasierten Situation ist eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit der Studie CA209-238 erforderlich, auch mit sorgfältiger Dokumentation der Postprogressionstherapie. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Studie CA209-238.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben

Rezidivfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben sind sinnvolle Endpunkte in der adjuvanten Systemtherapie. Sie sind sinnvolle Endpunkte per se, weil das Auftreten eines Rezidivs und insbesondere von Metastasen zu hoher psychischer Belastung, zu weiteren und belastenden Therapiemaßnahmen sowie zu einer Verkürzung der natürlichen Lebenserwartung führen.

Das rezidivfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studien CA209-238 und CA184-029. Nivolumab führte gegenüber Ipilimumab zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,65; Median 6,7 Monate), ebenso Ipilimumab gegenüber Placebo (Hazard Ratio 0,66; Median 10,6 Monate). Der indirekte Vergleich von Nivolumab versus Placebo zeigt ebenfalls eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,53).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurden in der Studie CA209-238 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D-Skalen verwandt. In beiden Studienarmen zeigten sich unter der Immuntherapie in beiden Studienarmen keine wesentlichen Abweichungen von den Basiswerten und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Ipilimumab (**45,9 vs 14,4%**). Im Vordergrund stehen Autoimmunphänomene wie Enterokolitis mit Diarrhoe, Exanthem, Erhöhung der Transaminasen und Fatigue. Nebenwirkungen führten zu einer deutlich niedrigeren Abbruchrate der adjuvanten Therapie unter Nivolumab gegenüber Ipilimumab (**30,9 vs 4,6%**).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er fokussiert auf methodische Fragen der Vergleichbarkeit der Patientenkollektive in dem indirekten Vergleich. Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Verfahren zur adjuvanten Immuntherapie beim Melanom bringt die in der palliativen Therapiesituation hochwirksamen Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Erstlinientherapie. Ziel der adjuvanten Therapie ist eine Verhinderung von Rezidiven. In diesem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie ergeben sich Diskussionspunkte auf mehreren Ebenen:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT): Die Festlegung eines abwartenden Verhaltens statt von Interferon alpha entspricht durchaus dem praktischen Vorgehen bei vielen Patienten aufgrund der

nur relativ geringen Verbesserung der Überlebenszeit durch Interferon alpha und der hohen Rate belastender Nebenwirkungen. Da die deutschen Leitlinien eine adjuvante Therapie mit Interferon alpha im Stadium III empfehlen, ist dies der Standard und damit auch die angemessene ZVT.

- Kontrollarm der Zulassungsstudie: Angemessener Studienarm der Zulassungsstudie wäre Interferon alpha oder abwartendes Verhalten. Der indirekte Vergleich von Nivolumab versus Placebo über den Brückenkomparator zeigt eine beeindruckende Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,53.
- Patientenkollektive: Die eingeschlossenen Patientenkollektive in den beiden, zur frühen Nutzenbewertung herangezogenen Studien waren nicht identisch: Stadium IIIA, IIIB und IIIC in der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs Placebo) gegenüber Stadium IIIB, IIIC, IV in der Studie CA209-238 (Nivolumab vs Ipilimumab). Da in der Studie zu Nivolumab die prognostisch ungünstigere Patientengruppe eingeschlossen wurde, ist der Unterschied gegenüber Placebo umso bemerkenswerter.
- Dosierung von Ipilimumab: Die Dosierung von Ipilimumab in den beiden in den beiden, zur frühen Nutzenbewertung herangezogenen Studien lag bei 10 mg/kg KG. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate wurde die Dosierung in späteren Studien auf 3 mg/kg KG gesenkt.
- Endpunkte: Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt. Optimaler Endpunkt wäre ereignisfreies Überleben mit Erfassung von Rezidiven und Tod. Das Gesamtüberleben ist angesichts der Vielfalt und Heterogenität der Postprogressionstherapie nur eingeschränkt zur Bewertung der Intervention „Nivolumab“ geeignet.

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam, auch in der adjuvanten Therapie. Die Daten zu Nivolumab werden durch die Daten der Studie EORTC 1325 Keynote-054 zum Vergleich von Pembrolizumab vs Placebo bestätigt [11]. Zusammen mit den Daten zur Wirksamkeit von Dabrafenib + Trametinib in der adjuvanten Therapie des BRAF V600mut Melanoms im Stadium III ergibt sich eine erfreuliche Therapieviefalt. Ergebnisse zum direkten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen stehen aus.

6. Literatur

1. Robert-Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
2. Balch M, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging classification. J Clin Oncol 27:6199-6206,2009. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.4799](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799)
3. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 102:493-501, 2010. DOI: [10.1093/jnci/djq009](https://doi.org/10.1093/jnci/djq009)
4. Eggermont A, Suci S, Testori A et al.: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. Eur J Cancer 48:218-225, 2012. DOI: [10.1016/j.ejca.2011.09.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.09.028)
5. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf
6. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 377:1813-1823, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708539](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539)
7. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D et al.: Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol 2018 (epub ahead of print). DOI: [10.1200/JCO.18.01219](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01219)

8. Maio M, Lewis K, Demidov L et al.: Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 19:510-520, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30106-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30106-2)
9. 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 16:522-530, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)
10. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 377:1824-1835, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030)
11. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 378:1789-1801, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1802357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.

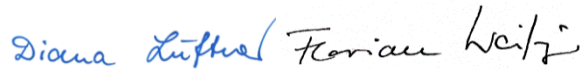
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand