

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Januar 2024

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

**Nivolumab
(Melanom Stadium IIB und IIC, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre)**

veröffentlicht am 2. Januar 2024

Vorgangsnummer 2023-10-1-D-982

IQWiG Bericht Nr. 1693

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Remissionsrate
 - 4.3.2.2. Progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Martin Bentz

Mitglied im Vorstand
Dr. med. Carsten-Oliver Schulz

1. Zusammenfassung

Die erneute, frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms wird jetzt nach Ausweitung der Indikation auf Patientinnen und Patienten (Pat.) ab 12 Jahren im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion durchgeführt. 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		
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	Erwachsene	gering	Anhaltspunkt
				Jugendliche ab 12 Jahre	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der adjuvanten Therapie des vollständig resezierten Melanoms in den Stadien IIB und IIC ist – nach den Marktrücknahmen der zugelassenen Interferon-alpha-Präparate in Deutschland – ein abwartendes Verhalten. Das ist in der Zulassungsstudie mit dem Placebo-Arm angemessen abgebildet.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie CA209-76K (Checkmate 76K) zum Vergleich von Nivolumab versus Placebo. Die adjuvante Therapie erfolgte in vierwöchentlichen Intervallen über 1 Jahr.
- Nivolumab führte zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,529. Der Unterschied war vor allem durch eine Reduktion des Auftretens von Fernmetastasen bedingt.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag unter Nivolumab höher als im Placebo-Arm, auch die Therapieabbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen. Hier weichen die Zahlen im Dossier etwas von den publizierten Daten ab.
- Der IQWiG-Bericht schlägt eine Aufrechnung des positiven Zusatznutzens beim rezidivfreien Überleben gegenüber den Nebenwirkungen der Immuntherapie vor. Hierzu fehlt eine gemessene Methodik.
- Der IQWiG-Bericht schlägt auch eine Subgruppenbildung für Pat. im Alter von 12 bis <18 Jahren vor. Das ist angesichts der sehr kleinen Patientenzahlen nicht sinnvoll. In die Zulassungsstudie wurden keine Pat. aus dieser Altersgruppe aufgenommen. In der Versorgung wird die Therapieentscheidung bei Jugendlichen patientenindividuell mit Orientierung an den aktuellen Leitlinien für Erwachsene getroffen.
- Auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1 mit der Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) erhält Nivolumab die Bewertung A.

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam beim Melanom, auch in der adjuvanten Therapie in den Stadien IIB und IIC.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2020 wurden etwa 24.000 Neudiagnosen prognostiziert [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 63, für Männer bei 69 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 Pat. mit Melanom ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die relativen 5-Jahresüberlebensraten in Deutschland liegen im Stadium III bei 69-75%, und im Stadium II bei 79-83% [1]. Das Stadium II ist biologisch und prognostisch heterogen [2]. Die Datenbasis des American Joint Committee on Cancer zeigte diese 10-Jahres-Überlebensraten [3]:

- Stadium IIA: 85%
- Stadium IIB: 82%
- Stadium IIC: 75%

Seit über 40 Jahren werden Konzepte der adjuvanten Systemtherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Langzeit-Überlebensrate getestet. Zugelassen in der adjuvanten Therapie im Stadium II war die Therapie mit Interferon alpha [4]. Durch die Entscheidung von zwei pharmazeutischen Unternehmen zur Einstellung der Produktion steht diese Therapie jetzt nicht mehr zur Verfügung.

Standard in der adjuvanten systemischen Therapie im klinischen Stadium II war zuletzt die abwartende engmaschige Nachsorge. Im August 2023 wurde mit Nivolumab der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Stadien IIB und IIC nach vollständiger Remission durch die EU Kommission zugelassen. Die FDA folgte im Oktober 2023.

Daten der Zulassungsstudie zur adjuvanten Immuntherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit Melanom in den Stadien IIB/C

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RFÜ ³ (HR ⁴)	FMFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
CA209-76K, Kirkwood, 2023 [5]	Stadium IIB/C	Placebo	Nivolumab	790 (2:1)	36,14 vs n. e. ^{6, 8} 0,529 ⁷ p < 0,0001	36,14 vs n. e. 0,623 ⁷ p = 0,0098	nicht berichtet
KEYNOTE 716, Luke 2023 [6, 7]	Stadium IIB/C	Placebo	Pembrolizumab	976 (1:1)	n. e. vs n. e. 0,62 ⁷ (KI 0,49 – 0,79)	n. e. vs n. e. 0,59 ⁷ (KI 0,44– 0,79)	nicht berichtet

¹ N - Anzahl Patienten; ² RFÜ - rezidivfreies Überleben (Lokales Rezidiv, In-transit-Metastasen, Regionales Lymphknoten-Rezidiv, Fernmetastasen, Neues primäres Melanom (inkl. Melanoma in situ, Tod jeglicher Ursache), in Monaten; ³ FMFÜ – Fernmetastasenfreies Überlebens, 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;

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem aktuellen Standard und folgt der gutachterlichen Expertise der Fachgesellschaften im Rahmen der Beratung.

4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-76K (Checkmate 76K) zum randomisierten Vergleich von Nivolumab vs Placebo. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Standardarms. Relevante Parameter aus der Zusammenstellung des Patientenkollektivs sind u. a.:

- Alter
 - o Median: 61-62 Jahre
 - o <18 Jahre: 0 Pat.
- Stadium
 - o IIB: 60,5%
 - o IIC: 39,5%

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studien wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5]. Datenschnitte erfolgten im April 2022 und im April 2023.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte bei Patienten mit Melanom. Aufgrund der bisher niedrigen Ereignisraten wurden die Daten weder in der Publikation noch im Dossier dargestellt.

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 von CA209-76K. Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,529). Die rezidivfreien Überlebensraten nach 36 Monaten lagen bei **69,1** vs **58,3**%.

Die häufigsten Ereignisse waren Fernmetastasen.

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

Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurde in der Studie CA209-76K die validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D verwandt. Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 zeigte sich fünf der sechs Skalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Bei der Skala Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Nivolumab deutlich höher als im Placebo-Arm (15,9 vs 27,9%). Im Vordergrund stehen immunvermittelte Nebenwirkungen wie Diarrhoe/Enterokolitis, Exanthem, Hepatitis, Hyperthyreose/Hypothyreose und Fatigue. Nebenwirkungen führten zu einer deutlich höheren Abbruchrate der adjuvanten Therapie unter Nivolumab gegenüber Placebo (3,4 vs 22,1%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Fokus des Bewertungsvorschlags ist eine Art von Aufrechnung der Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit gegenüber den unerwünschten Ereignissen. Hierzu fehlt im IQWiG-Bericht eine evidenzbasierte Methodik.

Die Daten zur Lebensqualität werden nicht berücksichtigt. Diese Daten sind relevant für die Einordnung der subjektiven Belastung der Pat. durch unerwünschte Ereignisse.

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab: A

6. Kombinationstherapie

Nivolumab wird als Monotherapie und regelhaft nicht in Kombinationstherapien eingesetzt.

7. Diskussion

Dieses Verfahren zur adjuvanten Immuntherapie von Nivolumab beim Melanom erweitert die bisherige Zulassung auf die Stadien IIB und IIC. Ziel der adjuvanten Therapie ist eine Verhinderung von Rezidiven. In diesem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in der erweiterten, adjuvanten Therapie ergeben sich Diskussionspunkte auf mehreren Ebenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Hier hatte sich der Standard in den letzten Jahren geändert. Interferon alpha ist aufgrund der Marktrücknahmen nicht mehr verfügbar. Andere Immuncheckpoint-Inhibitoren oder BRAF-/MEK-Inhibitoren sind nicht zugelassen. Entsprechend ist abwartendes Verhalten der aktuelle Standard, in der Zulassungsstudie mit dem Placebo-Arm angemessen umgesetzt.

Endpunkte

Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt in der Beurteilung der Wirksamkeit adjuvanter Therapiestrategien. Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab mit einer Hazard Ratio von 0,593.

Plausibilität

Die Ergebnisse mit Nivolumab bestätigen die Ergebnisse mit Pembrolizumab in derselben Indikation. Im Jahr 2022 wurden die Daten von KEYNOTE 716 erstmals publiziert [6], im Jahr 2023 aktualisiert []. In einem Kollektiv von 976 Pat. mit Melanom im Stadium IIB oder IIC führte Pembrolizumab bei einer 1:1 Randomisierung zur Erhöhung der rezidivfreien Überlebensrate nach 3 Jahren von 63,4% im Placebo- auf 76,2% im Verum-Arm [6, 7].

Subpopulation / Subgruppen

Das IQWiG schlägt eine separate Bewertung von Pat. zwischen 12 und <18 Jahren vor. Wir halten das nicht sinnvoll. Kriterien für die Bildung einer Subpopulation/Subgruppe sind

- Klinische Relevanz
 - o eigener Therapiestandard in aktuellen Leitlinien
 - o ausreichend hohe, relative und absolute Häufigkeit (Patientenzahl)
- Präspezifikation in der Zulassungsstudie
- externe Evidenz (biologische oder soziologische Rationale)
- positive Homogenitäts- oder Interaktionstests

Diese Kriterien sind hier nicht erfüllt. Es gibt weder einen eigenen Therapiestandard für Jugendliche mit Melanom im Stadium IIB/IIC, noch ist die Patientenzahl hierfür ausreichend. In die Zulassungsstudie wurden 0 (null) Pat. in dieser Altersgruppe aufgenommen. Auch die aktuellen Zahlen des RKI zeigen, dass die Zahl der betroffenen Jugendlichen niedrig ist. In der Versorgung wird die Therapieentscheidung patientenindividuell mit Orientierung an den aktuellen Leitlinien für Erwachsene getroffen.

Nebenwirkungen

Die Rate unerwünschter Ereignisse ist in der adjuvanten Situation besonders relevant. Hier unterscheidet sich die Situation der zu diesem Zeitpunkt „gesunden“, symptomfreien und vielleicht bereits geheilten Patient*innen von der Situation symptomatischer Patient*innen in der nicht-kurativen Situation. Deshalb ist insbesondere die Einschätzung der immunvermittelten Nebenwirkungen, einschl. der Fatigue-Symptomatik besonders wichtig.

Das Management der immunvermittelten Nebenwirkungen von der Diagnostik bis zur Therapie ist in Deutschland inzwischen standardisiert und gut etabliert. Die aktuelle S3 Leitlinie zur supportiven Therapie beschäftigt sich intensiv mit diesem Thema. Entscheidend bei den Nebenwirkungen ist auch das subjektive Erleben der Pat., in CA209-76K ist die Abbruchrate – analog zu anderen Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Situation – relativ hoch.

Eine pseudowissenschaftliche Berechnung des Zusatznutzens mit einer Formel „Verbesserung des rezidivfreien Überlebens minus Nebenwirkungen = Zusatznutzen“ wie im IQWiG Bericht wird der realen Versorgungssituation nicht gerecht.

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam, auch in der adjuvanten Therapie. Die Daten zu Nivolumab beim Melanom im Stadium IIB und IIC bestätigen die bisherigen Ergebnisse. Weitere biologische Parameter zur besseren Definition der Pat. mit hohem Rezidivrisiko stehen aus.

8. Literatur

1. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2019/2020. [RKI – Krebs in Deutschland – 2019/2020 \(krebsdaten.de\)](https://www.krebsdaten.de)
2. Lee R, Mandala M, Long GV et al.: Adjuvant therapy for stage II melanoma: the need for further studies. Eur J Cancer 189:112914, 2023. DOI: [10.1016/j.ejca.2023.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.05.003)
3. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al.: Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA 67:472-492, 2017. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
4. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf
5. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J et al.: Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. Nature Medicine 29:2835-2842, 2023. DOI: [Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial | Nature Medicine](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02000-0)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](https://www.esmo.org/clinical-trials-studies-and-publications/ESMO-MCBS-Scorecards)
7. Long GV, Luke JJ, Khattak MA et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:1378-1388, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00559-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00559-9)
8. [Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. | Journal of Clinical Oncology \(ascopubs.org\)](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.15.2727)