

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 (in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.06.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom als Erstlinientherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU zusätzlich an, dass die Therapie jeweils in den für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen bzw. der deutschen klinischen Versorgungsrealität erfolgen sollte. Mit Verweis auf Als 2008 beschreibt der pU hierzu, dass die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin in der deutschen klinischen Versorgungspraxis abweichend von der Fachinformation als 21-tägige Zyklen verabreicht wird. Aus diesem Grund berücksichtigt der pU für seine Bewertung zusätzlich auch Studien, in denen die Chemotherapie nach diesem Behandlungsschema verabreicht wird. Für die vorliegende Bewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da keine

geeigneten Daten zum Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT CA209-901 und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie CA209-901 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung keine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen war. Auch im Rahmen der verabreichten Folgetherapien wurde Avelumab nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eingesetzt. Auf Basis der vorliegenden Angaben ergibt sich daher, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt ist. Im Folgenden wird die Studie CA209-901 beschrieben und die Nichteignung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz - Studie CA209-901

Bei der Studie CA209-901 handelt es sich um eine laufende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit insgesamt 4 Behandlungsarmen, die in einer Substudie Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Cisplatin + Gemcitabin vergleicht. Nachfolgend wird ausschließlich auf diese Substudie eingegangen.

In die Substudie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom eingeschlossen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet waren. Entsprechend mussten Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status von ≤ 1 und eine adäquate Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate ≥ 60 ml/min) aufweisen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen systemischen Chemotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms. Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie war erlaubt, wenn das Wiederauftreten der Erkrankung mindestens 12 Monate nach Abschluss dieser Therapie stattfand.

In die Substudie zu CA209-901 wurden insgesamt 608 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 304) oder Cisplatin + Gemcitabin (N = 304) zugeteilt.

Die Behandlung mit Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin erfolgte im Interventionsarm der Substudie weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Zunächst wurde Nivolumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in 21-tägigen Behandlungszyklen für bis zu 6 Zyklen verabreicht, wobei Nivolumab (360 mg) an Tag 1, Gemcitabin (1000 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) an den Tagen 1 und 8 und Cisplatin (70 mg/m² KOF) an Tag 1 gegeben wurden. Im Anschluss an die Kombinationstherapie wurde Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von 480 mg alle 4 Wochen verabreicht.

Im Vergleichsarm der Substudie wurde die platinbasierte Chemotherapie analog zum Interventionsarm in 21-tägigen Behandlungszyklen (für bis zu 6 Zyklen) in derselben Dosierung verabreicht. Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin jedoch in 28-tägigen Behandlungszyklen erfolgen, mit Gemcitabin (1000 mg/m² KOF) an den Tagen 1, 8 und zusätzlich an Tag 15 jedes Zyklus. Für die vorliegende Bewertung bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz, da die Daten aus der Substudie für den Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.

Die primären Endpunkte der Substudie sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie CA209-901 nicht umgesetzt

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin festgelegt. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, soll gemäß Festlegung des G-BA eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen. In der Substudie zum Vergleich von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin mit Cisplatin + Gemcitabin war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch keine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen.

Der pU gibt zwar an, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab für Patientinnen und Patienten ohne Progression laut Studienprotokoll nicht explizit vorgesehen war und dass nicht alle Patientinnen und Patienten ohne Progression eine entsprechende Erhaltungstherapie erhalten haben. Er legt jedoch keine Angaben dazu vor, welchen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Substudie dies betrifft. Auf Basis der vorliegenden Angaben ist allerdings davon auszugehen, dass für einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre.

Im Rahmen der verabreichten Folgetherapien wurde Avelumab in der Substudie nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eingesetzt. Aus Angaben in

Modul 5 des Dossiers geht hervor, dass lediglich 27 Patientinnen und Patienten (9 %) mit abgeschlossener Behandlung im Vergleichsarm eine Folgetherapie mit Avelumab erhielten, ohne dass zuvor ein Progress dokumentiert wurde. Für die übrigen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm lässt sich aus den Angaben im Dossier nicht sicher entnehmen, ob eine Therapie mit Avelumab entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie angezeigt gewesen wäre. Um dies zu beurteilen, wäre eine Angabe dazu notwendig, wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 4 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin erhielten und anschließend progressionsfrei waren. Angaben hierzu liegen im Dossier jedoch nicht vor.

Aus den vorliegenden Angaben zum PFS ergibt sich jedoch, dass im Vergleichsarm der Substudie zu Monat 6 noch 119 Patientinnen und Patienten (39 %) unter Risiko für einen Progress standen und für diese Patientinnen und Patienten somit eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre. Unter der Annahme, dass alle der zuvor genannten 27 Patientinnen und Patienten (9 %) im Vergleichsarm, die Avelumab als Folgetherapie erhielten, in diese Patientengruppe fallen und gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Avelumab behandelt wurden, hätten mindestens weitere 30 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Avelumab erhalten müssen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Substudie umgesetzt wurde, ist damit nicht ausreichend, um diese für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Zudem ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde, potenziell deutlich höher als 30 % liegt. Dies ist insbesondere darin begründet, dass auch für Patientinnen und Patienten mit Progressionsereignissen zwischen Monat 3 und Monat 6 eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre, sofern das Progressionsereignis nach Beendigung der Chemotherapie aufgetreten ist. Zum einen erfolgte der Abschluss der Behandlung mit der Chemotherapie aufgrund des 21-tägigen Behandlungszyklus im Vergleichsarm der Substudie bereits zu Woche 18 (entspricht etwa 4 Monaten), sodass Avelumab bei Patientinnen und Patienten ohne Progression bereits zu diesem Zeitpunkt hätte eingesetzt werden können. Zum anderen wäre eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß den Vorgaben der Fachinformation auch bereits nach 4 Zyklen Chemotherapie (entspricht etwa Monat 3) möglich gewesen, wenn die Behandlung im Vergleichsarm vorzeitig abgebrochen wurde, ohne dass ein Progress vorlag oder der Patient verstorben ist. Entsprechend der Angabe in der Kaplan-Meier-Kurve zum PFS standen im Vergleichsarm der Substudie zu Monat 3 noch 223 Patientinnen und Patienten (73 %) unter Risiko für einen Progress. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die potenziell eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angezeigt gewesen wäre, deutlich über 30 % liegt. Die zweckmäßige

Vergleichstherapie ist somit für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt und die Substudie ist daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Insgesamt wird auf Basis der vorliegenden Angaben deutlich, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Substudie nicht umgesetzt wurde. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Substudie sind für die vorliegende Nutzenbewertung damit nicht geeignet und die Studie wird für die Bewertung nicht herangezogen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin.

Tabelle 3: Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.