

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder Pemetrexed oder ▪ Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder ▪ Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist ^c	BSC ^d

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
 c: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).
 d: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die Fragestellung 1 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem Tyrosinkinase Inhibitor [TKI] geeignet sind) werden Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1 und gegebenenfalls 2 als relevant angesehen und für die Fragestellung 2 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind) Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind

Für die Nutzenbewertung liegt eine direkt vergleichende Studie vor (Studie CA209-057).

Studiencharakteristika

Bei der Studie CA209-057 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab und Docetaxel. In die Studie wurden Patienten mit fortschreitendem oder wiederkehrendem nicht plattenepitheliales NSCLC im Krankheitsstadium IIIB oder IV eingeschlossen. Die Patienten konnten eine Zweitlinientherapie nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie beginnen oder eine Drittlinientherapie nach Therapie mit einem Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) bzw. anaplastische Lymphomkinase (ALK)-TKI (bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation oder einer ALK-Translokation ihres Tumors) und einer platinbasierten Chemotherapie beginnen. Insgesamt wurden 582 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 292 in den Nivolumab-Arm und 290 in den Docetaxel-Arm.

Die Gabe von Nivolumab in der Studie entsprach den Anforderungen der Fachinformation. Docetaxel wurde aufgrund einer möglichen 2-schrittigen Dosisreduktion von 75 mg/m^2 Körperoberfläche auf 55 mg/m^2 und anschließend gegebenenfalls auf $37,5 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche abweichend von der Fachinformation verabreicht. Diese sieht nur eine einmalige Reduktion auf 60 mg/m^2 vor. In der Studie wurde bei 25,4 % der Patienten im Docetaxel-Arm im Verlauf der Studie die Docetaxel-Dosis zunächst auf 55 mg/m^2 und bei 3,4 % der Patienten in einem weiteren Schritt auf $37,5 \text{ mg/m}^2$ reduziert. Für die Bewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-057 war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Für die Studie waren die finale Analyse nach 442 Todesfällen und eine Interimsanalyse nach 380 Todesfällen geplant. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse war der 18.03.2015. Da sich zu diesem Zeitpunkt bereits ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zugunsten von Nivolumab zeigte, wurde allen Patienten aus dem Docetaxel-Arm die Möglichkeit eröffnet, im Rahmen einer Extensionsphase eine Therapie mit Nivolumab zu erhalten.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CA209-057 als niedrig eingestuft.

Verwertbare Ergebnisse liegen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben und für die schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)

wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und spezifische UE wird aufgrund der potenziellen informativen Zensierung das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Die Endpunkte Abbruch wegen UE und Alopezie darüber hinaus auch wegen der subjektiven Komponenten bei offenem Studiendesign.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor. Für die PD-L1 negativen Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für die PD-L1 positiven Patienten ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab.

Morbidität

Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben mit der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) und Gesundheitszustand, erhoben mit der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuellen Analogskala (EQ-5D VAS), liegen keine verwertbaren Daten vor. Für diese Endpunkte ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor. Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

▪ SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor. Für die PD-L1 negativen Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab, ein Zusatznutzen ist somit für diese Patienten nicht belegt. Für die PD-L1 positiven Patienten ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

- Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

- Alopezie

Für den Endpunkt Alopezie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Dieses ergibt sich für diesen Endpunkt jedoch allein aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer. Aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab führt das hohe Verzerrungspotenzial bei einem statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet ist, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder Pemetrexed oder ▪ Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder ▪ Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation) 	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist ^c	BSC ^d	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB / IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
 c: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).
 d: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.