

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 17.08.2015 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 nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie.

Der G-BA hat Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie definiert. Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, hat der G-BA best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt.

Hieraus ergaben sich für die Nutzenbewertung die folgenden 2 Fragestellungen:

Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Nivolumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist ^b	BSC ^c

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: 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).

c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: best supportive care; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, wobei für die Fragestellung 1 Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1, und gegebenenfalls 2 als relevant gesehen wurden und für die Fragestellung 2 Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2.

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

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

In die Nutzenbewertung wurde die Studie CA209-017 eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Bei der Studie CA209-017 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab und Docetaxel, in die erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie eingeschlossen wurden.

Die Patienten mussten sich im Krankheitsstadium IIIB oder IV gemäß International Association for the Study of Lung Cancer befinden oder an wiederkehrender oder fortschreitender Krankheit nach multimodaler Therapie leiden und einen guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1) aufweisen. Insgesamt wurden 272 Patienten im Verhältnis 1:1 (135 Patienten in den Nivolumab- und 137 Patienten in den Docetaxel-Arm) randomisiert.

Die Gabe von Nivolumab in der Studie entsprach den Anforderungen in der Fachinformation. Im Gegensatz dazu erfolgte die Gabe von Docetaxel 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. Diese sieht nur eine einmalige Reduktion auf 60 mg/m^2 vor. Da jedoch bei lediglich 9,3 % aller Dosen eine Reduktion erfolgte, wurde nicht davon ausgegangen, dass die Ergebnisse dadurch relevant beeinflusst werden.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

In der Studie CA209-017 waren die finale Analyse zum Gesamtüberleben nach mindestens 231 Todesfällen und eine Interimsanalyse nach mindestens 196 Todesfällen geplant. Da die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee (Datenschnitt 15.12.2014) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie vorzeitig beendet.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie CA209-017 als niedrig eingestuft.

Verwertbare Ergebnisse lagen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben, Therapieabbruch wegen UE, schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3-4) und spezifische UE vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE wurde aufgrund möglicher subjektiver Beeinflussung durch das offene Studiendesign und potenziell informativer Zensierung bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen (mittlere Beobachtungszeit 6,75 Monate unter Nivolumab und 3,39 Monate unter Docetaxel) von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Ebenso wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) aufgrund potenziell informativer Zensierung bei stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten als hoch bewertet. Für die spezifischen UE entfiel eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials, da für diese UE Überlebenszeitanalysen fehlten, sodass die Ergebnisse lediglich qualitativ betrachtet wurden.

Zu den Nutzenendpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen aufgrund des geringen Anteils der ausgewerteten Patienten (bereits unter 70 % zu Studienbeginn) keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) waren aufgrund des hohen Anteils erfasster Ereignisse, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, nicht verwertbar.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Docetaxel.

Bei diesem Endpunkt lag ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten < 75 Jahre und \geq 75 Jahre durchgeführt. Für unter 75-jährige Patienten ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, für die über 75-Jährigen gab es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Morbidität

Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben über die Fragen 1 bis 6 des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), und Gesundheitszustand, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D), lagen im Dossier 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 gemessen anhand der Fragen 7 bis 9 des Fragebogens LCSS lagen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Therapieabbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab vor. Unter diesem Endpunkt wurden vergleichsweise wenige Progressionsereignisse dokumentiert und diese waren auf beide Arme annähernd gleich verteilt, sodass die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis ausreichend sicher interpretierbar sind. Es ergibt sich 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) lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab vor. Unter diesem Endpunkt wurden 3,1 bis 10,7 % der Ereignisse (Nivolumab-Arm) und 2,3 bis 7,0 % der Ereignisse (Docetaxel-Arm) als Progressionsereignisse erfasst. Der Effekt zugunsten von Nivolumab war jedoch so deutlich, dass die Mitberücksichtigung der Ereignisse der Krankheitsprogression diesen Effekt nicht infrage stellt und die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis für die Nutzenbewertung ausreichend sicher interpretierbar sind. Es ergibt sich für schwere UE (CTCAE Grad 3-4) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

- SUE

Die vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu SUE waren aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar. Auf Basis der qualitativen Betrachtung der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen deutete sich jedoch trotz der längeren Beobachtungsdauer im Nivolumab-Arm zumindest kein Nachteil von Nivolumab an. Für diesen Endpunkt ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Spezifische UE

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen und dem Fehlen von Überlebenszeitanalysen für die spezifischen UE (Myalgie, periphere Neuropathie, Alopezie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems), wurde eine qualitative Interpretation der naiven Proportionen vorgenommen. Für diese UE traten trotz der erheblich kürzeren Beobachtungsdauer deutlich mehr Ereignisse im Docetaxel-Arm auf, zudem war die absolute Ereignisanzahl im Nivolumab-Arm sehr gering. Aufgrund des

offenen Studiendesigns ergibt sich für die nicht schweren spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Für das schwere spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu BSC bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, lagen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der 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.

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

Patienten < 75 Jahre

Für die unter 75-jährigen Patienten bestehen auf der Seite der positiven Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf sowie für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab. Für SUE kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Die qualitative Beurteilung der naiven Proportionen von Patienten mit mindestens einem SUE stellt aber die Effekte zugunsten von Nivolumab nicht infrage. Bei den spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit Ausmaß beträchtlich vor, für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE mit CTCAE Grad 3-4) liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich vor. Für Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten, für die eine Docetaxel-Therapie angezeigt ist und die jünger als 75 Jahre sind, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Patienten \geq 75 Jahre

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt für Patienten \geq 75 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor, ein Zusatznutzen ist somit für diesen Endpunkt in dieser Patientengruppe nicht belegt. Aufgrund der Lage des Effektschätzers und der Breite des Konfidenzintervalls kann ein bedeutsamer negativer Effekt von Nivolumab in dieser Patientengruppe nicht sicher ausgeschlossen werden. Gleichzeitig bestehen für die über 75-jährigen Patienten auf der Seite

der positiven Effekte jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4). Für den Endpunkt SUE kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Die qualitative Beurteilung der naiven Proportionen von Patienten mit mindestens einem SUE stellt aber die Effekte zugunsten von Nivolumab nicht infrage. Bei den spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit Ausmaß beträchtlich vor, für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE mit CTCAE Grad 3-4) liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich vor. Für Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten, die 75 Jahre und älter sind, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Da der pU für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, keine verwertbaren Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu BSC für diese Teilpopulation nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt	

BSC: best supportive care; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

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