

IQWiG-Berichte – Nr. 439

**Nivolumab
(nicht plattenepitheliales
NSCLC) –**

Addendum zum Auftrag A16-25

Addendum

Auftrag: A16-57
Version: 1.0
Stand: 22.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (nicht plattenepitheliales NSCLC) – Addendum zum Auftrag A16-25

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.09.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-57

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Thomas Kaiser
- Fabian Lotz

Schlagwörter: Nivolumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Nivolumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Weitere Analysen zu den Endpunkten Symptomatik und Gesundheitszustand (Datenschnitt 18.03.2015).....	2
2.2 Analysen des dritten Datenschnitts der Studie vom 18.02.2016	5
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
3 Literatur	8
Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU nachgereichten Analysen zum Datenschnitt 18.02.2016	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt 18.03.2015).....	3
Tabelle 2: Effektmodifikationen (Endpunkte zu Morbidität - PD-L1 Status) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	4
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Docetaxel (nachgelieferte Analysen vom Datenschnitt 18.03.2015)	6
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel – Fragestellung 1 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind).....	7
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt 18.02.2016)	9

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 18.02.2016)	10
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASBI	Average Symptom Burdon Index
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MID	Minimally important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
NSCLC	kleinzelligen Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 05.09.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-25 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier zu Nivolumab [3] hinausgehen. Um über den Zusatznutzen entscheiden zu können, benötigt der G-BA daher weitere Auswertungen.

Der Auftrag des G-BA bezieht sich auf Fragestellung 1 der Dossierbewertung A16-25: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem Tyrosinkinase Inhibitor (TKI) geeignet sind. Konkret umfasst der Auftrag die Bewertung der nachgereichten Analysen zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand (Datenschnitt 18.03.2015) sowie die Bewertung des nachgereichten dritten Datenschnitts der Studie CA209-057 vom 18.02.2016.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme hat der pU weitere Auswertungen der Studie CA209-057 vorgelegt [2,4]. Dabei handelt es sich um weitere Analysen zu den Endpunkten Symptomatik und Gesundheitszustand (Datenschnitt 18.03.2015). und Analysen des dritten Datenschnitts der Studie vom 18.02.2016 für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen.

In Abschnitt 2.1 werden zunächst die weiteren Analysen zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand bewertet, im Abschnitt 2.2 die nachgelieferten Daten für den Datenschnitt 18.02.2016. Abschnitt 2.3 enthält die Schlussfolgerungen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A16-25 sowie der im vorliegenden Addendum bewerteten Daten.

2.1 Weitere Analysen zu den Endpunkten Symptomatik und Gesundheitszustand (Datenschnitt 18.03.2015)

Die Symptomatik wurde in der Studie CA209-057 mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) erhoben, der Gesundheitszustand mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D). Eine ausführliche Beschreibung der beiden Instrumente findet sich in der Dossierbewertung A16-25 [1].

Für die mit diesen beiden Instrumenten erhobenen Endpunkte hatte der pU in seinem Dossier keine verwertbaren Daten vorgelegt [1]:

- Für den ASBI des LCSS lagen im Dossier des pU Auswertungen als Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine Minimal important Difference [MID] von 10 mm) vor. Diese wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da für den ASBI eine MID von 15 mm und nicht von 10 mm als adäquat angesehen wird [5]. Die vorliegenden Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM) Analysen wurden nicht herangezogen, da sie auf den Daten von weniger als 70 % der Patienten beruhten. Mit seiner Stellungnahme hat der pU Auswertungen zum ASBI beruhend auf der validierten MID von 15 mm nachgereicht. Diese sind für die Nutzenbewertung geeignet.
- Für den Gesundheitszustand, gemessen mit der EQ-5D VAS, lagen im Dossier des pU Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine MID von 7 mm) vor. Diese MID repräsentiert das untere Ende einer Spanne von 7 bis 10 mm [6]. Für eine valide Interpretation der Ergebnisse ist eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse basierend auf der oberen Spanne (10 mm) der MID erforderlich. Diese lag im Dossier des pU jedoch nicht vor. Die darüber hinaus vorliegenden MMRM Analysen wurden nicht herangezogen, da sie auf den Daten von weniger als 70 % der Patienten beruhten. Mit seiner Stellungnahme hat der pU Sensitivitätsanalysen der EQ-5D VAS beruhend auf der MID von 10 mm nachgereicht. Diese sind für die Nutzenbewertung geeignet.

Verzerrungspotenzial

Sowohl bei der Symptomatik (ASBI des LCSS) als auch beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde ein hoher Anteil an Patienten (LCSS: 30 %; EQ-5D VAS: 28 %) nicht in der Analyse berücksichtigt. Die Erhebung erfolgte zudem nicht verblindet. Wegen des hohen Anteils zensierter Patienten kann eine mögliche informative Zensierung die Effektschätzung zusätzlich verzerren. Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand ein hohes Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik und Gesundheitszustand.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt 18.03.2015)

Studie Endpunktkategorie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-057					
Morbidität					
Symptomatik (ASBI des LCSS) ^b	292	n.e. [12,5; n.e.] 77 (26,4)	290	9,7 [5,8; n.e.] 83 (28,6)	0,71 [0,52; 0,98] 0,034
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^c)					
MID 7 mm	292	4,0 [2,7; 8,7] 121 (41,4)	290	3,6 [2,4; 5,0] 127 (43,8)	0,76 [0,59; 0,98] 0,032
MID 10 mm	292	5,1 [3,1; 11,2] 114 (39,0)	290	4,3 [2,9; 5,9] 119 (41,0)	0,75 [0,58; 0,97] 0,030
a: Aus Cox-Modell					
b: Berechnet als Mittelwert aus den 6 Symptomskalen des LCSS (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen). Eine (mittlere) Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.					
c: Angabe als Zeit bis zur Verschlechterung					
ASBI: Average Symptom Burden Index; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally important Difference, n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Morbidität

Symptomatik (ASBI des LCSS)

Für den Endpunkt Symptomatik (ASBI des LCSS) zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab. Der Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (obere Grenze des Konfidenzintervalls [KI_o] 0,98). Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich sowohl für die MID von 7 mm als auch für die MID von 10 mm jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab. Der Unterschied ist jeweils nicht mehr als geringfügig (obere Grenze des Konfidenzintervalls [KI_o] 0,98 bzw. 0,97).

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Programmed Death Ligand-1(PD-L1)-Status (Trennwert 5%) vor. Tabelle 2 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 2: Effektmodifikationen (Endpunkte zu Morbidität - PD-L1 Status) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs.Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Studie CA209-057						
Morbidität						
PD-L1-Status (≥ 5%)^a						
EQ-5D VAS MID 7 mm ^b						
<i>positiv</i>	95	8,7 [3,8; n.e.] 38 (40)	86	7,0 [2,1; n.e.] 33 (38,4)	0,51 [0,31; 0,83]	0,006
<i>negativ</i>	136	2,4 [1,7; 9,6] 53 (39,0)	138	3,3 [2,1; 4,9] 64 (46,4)	0,92 [0,64; 1,33]	0,668
					Interaktion:	0,082
EQ-5D VAS MID 10 mm ^b						
<i>positiv</i>	95	17,1 [4,9; n.e.] 35 (36,8)	86	7,5 [2,8; n.e.] 30 (34,9)	0,50 [0,30; 0,84]	0,009
<i>negativ</i>	136	3,0 [2,0; 13,5] 50 (36,8)	138	4,3 [2,4; 5,5] 60 (43,5)	0,89 [0,61; 1,30]	0,557
					Interaktion:	0,119
a: Anteil der PD-L1 positiven Zellen						
b: Angabe als Zeit bis zur Verschlechterung.						
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus						

Für PD-L1 positive Patienten zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab. Sowohl für die Auswertung mit der MID 7 mm für die Auswertung mit der MID 10 mm liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb der Geringfügigkeitsgrenze von 0,9. Daraus ergibt sich für PD-L1 positive Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab. Für PD-L1 negative Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für PD-L1 negative Patienten ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit für diese Patienten nicht belegt.

2.2 Analysen des dritten Datenschnitts der Studie vom 18.02.2016

Mit der Stellungnahme legt der pU Auswertungen zum Datenschnitt vom 18.02.2016 [2,4] vor. Diese waren im ursprünglichen Dossier nicht enthalten.

Die vom pU vorgelegten Daten sind inhaltlich unvollständig. Zum einen hat der pU keine Subgruppenanalysen für diesen Datenschnitt vorgelegt. In der Dossierbewertung A16-25 [1] zeigte sich beispielsweise für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt 18.03.2015 jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status. Ob dies auch für den Datenschnitt 18.02.2016 gilt oder ob bei diesem Datenschnitt weitere relevante Effektmodifikationen vorliegen, bleibt unklar. Zum anderen legt der pU zum Datenschnitt 18.02.2016 keine Auswertungen zu spezifischen UE vor.

Zusammenfassend sind die vom pU nachgelieferten Daten für den Datenschnitt 18.02.2016 unvollständig und daher nicht abschließend interpretierbar. Sie werden in Anhang A ergänzend dargestellt.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In der nachfolgenden Tabelle 3 wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand auf Endpunktebene dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Docetaxel (nachgelieferte Analysen vom Datenschnitt 18.03.2015)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
Symptomatik (ASBI des LCSS), Zeit bis zur Verschlechterung	Median: n.e. vs. 9,7 Monate HR: 0,71 [0,52;0,98] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d , Zeit bis zur Verschlechterung PD-L1 ($\geq 5\%$) ^e <i>positiv</i>	Median: 4,0 vs. 3,6 Monate HR: 0,76 [0,59;0,98] p = 0,032 8,7 vs. 7,0 Monate HR: 0,51 [0,31;0,83] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,8 \leq KI_o < 0,9$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<i>negativ</i>	2,4 vs. 3,3 Monate HR: 0,92 [0,64;1,33] p = 0,668	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist nicht belegt, da die Effektgröße in der Gesamtpopulation nur geringfügig ist. d: Angabe der Ergebnisse für unteren Schwellenwert (MID 7 Punkte); Effektrichtung für oberen Schwellenwert (MID 10 Punkte) konsistent e: Anteil der PD-L1 positiven Zellen EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MID: Minimally important Difference; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt die positiven Effekte von Nivolumab gegenüber Docetaxel unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Dossierbewertung A16-25 sowie des vorliegenden

Addendums. Änderungen, die sich durch das vorliegende Addendum ergeben haben, sind kursiv dargestellt.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel – Fragestellung 1 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ PD-L1-Status ($\geq 5\%$^a) positiv Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
<i>nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>PD-L1-Status ($\geq 5\%$)^a positiv</i> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE <ul style="list-style-type: none"> ▫ PD-L1-Status ($\geq 5\%$)^a positiv Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UE (CTCAE Grad 3–4): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alopezie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	
<i>kursiv:</i> Änderungen, die sich im Vergleich zur Dossierbewertung A16-25 durch das vorliegende Addendum ergeben haben. a: Anteil der PD-L1 positiven Zellen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ 5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Im Vergleich zur Dossierbewertung A16-25 ergibt sich für Patienten mit positivem PD-L1-Status ein zusätzlicher positiver Effekt mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt Gesundheitszustand. Die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A16-25 wird dadurch nicht geändert: Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab.

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

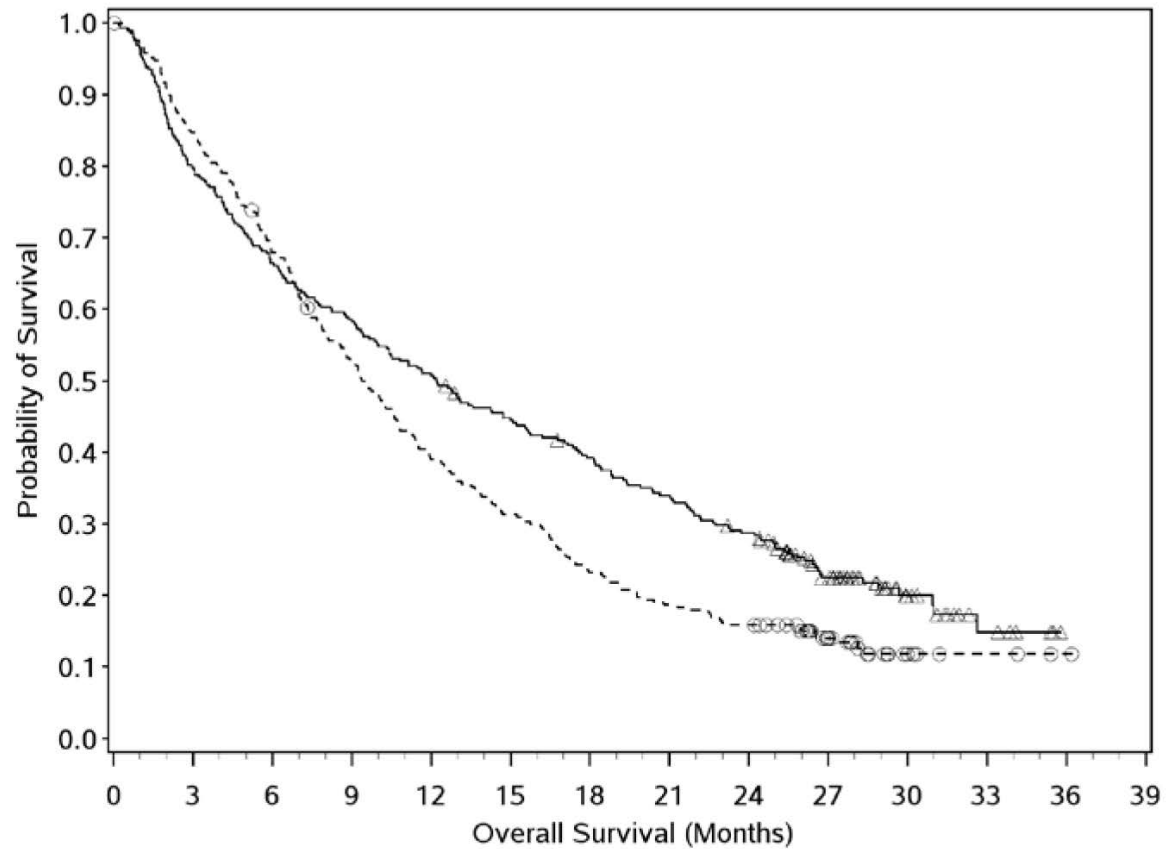
3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (nicht plattenepitheliales NSCLC): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-25 [online]. 28.07.2016 [Zugriff: 07.09.2016]. (IQWiG Berichte).
URL: https://www.iqwig.de/download/A16-25_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 416: Nivolumab (nicht plattenepitheliales NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung; Auftrag A16-25 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"] [online].
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 C: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 07.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1450/2016-04-28_Modul4C_Nivolumab.pdf.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen zur Studie CA209-057 als Anhang zur Stellungnahmen [unveröffentlicht]. 2016.
5. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung cancer symptom scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 30-36.
6. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015.
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU nachgereichten Analysen zum Datenschnitt 18.02.2016

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt 18.02.2016)

Studie Endpunktkategorie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-057					
Mortalität					
Gesamtüberleben	292	12,2 [9,7; 15,1] 228 (78,1)	290	9,5 [8,1; 10,7] 247 (85,2)	0,75 [0,63; 0,91] 0,003
Nebenwirkungen^b					
UE	287	0,3 [0,2; 0,3] 280 (97,6)	268	0,1 [0,1; 0,1] 265 (98,9)	
SUE	287	12 [8,0; 19,0] 137 (47,7)	268	6,5 [5,0; 9,0] 135 (50,4)	0,84 [0,66; 1,07] 0,156
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	287	6,2 [3,8; 12,3] 161 (56,1)	268	0,7 [0,4; 1,3] 201 (75,0)	0,44 [0,36; 0,55] < 0,001
Abbruch wegen UE	287	n.e. [n.e.; n.e.] 41 (14,3)	268	n.e. [10,6; n.e.] 55 (20,5)	0,56 [0,37; 0,84] 0,005
Alopezie			keine Daten vorgelegt		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)			keine Daten vorgelegt		
a: Log-rank Test					
b: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende), ohne Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung					
ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: minimally important difference, n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					



Number of Subjects at Risk

Nivolumab

292 233 194 171 148 128 112 97 81 46 18 6 0 0

Docetaxel (057)

290 243 194 150 111 89 66 53 45 25 6 3 1 0

—△— Nivolumab (events : 228/292), median and 95% CI : 12.21 (9.66, 15.08)

--○-- Docetaxel (057) (events : 247/290), median and 95% CI : 9.49 (8.11, 10.74)

Hazard Ratio (Nivolumab over Docetaxel (057)) and 95% CI: 0.75 (0.63, 0.91)

Stratified log-rank p-value: 0.0025

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 18.02.2016)