

2 Nutzenbewertung

2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden als Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne sensitivierende Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutation oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Translokation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|---|--|
| 1 | Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression (TPS) $\geq 50\%$ ^b | Pembrolizumab als Monotherapie |
| 2 | Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression (TPS) $< 50\%$ ^b | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie) |
| <p>a. 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.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p> | | |

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt für Fragestellung 2 aus den dargestellten Optionen eine platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum). Jedoch geht der pU dabei von einer Gleichwertigkeit der Platinkomponenten (Carboplatin oder Cisplatin) aus. Dies lässt die Festlegung des G-BA außer Acht, dass sich die Auswahl der Platinkomponente im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [AM-RL]). In der

vorliegenden Nutzenbewertung wird die durch den G-BA definierte Einschränkung berücksichtigt.

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 für Fragestellung 1: PD-L1-Expression \geq 50 %

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression \geq 50 % legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: PD-L1-Expression $<$ 50 %

Studienpool

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (CA209-9LA) vor.

Aus der Festlegung der Fragestellung (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $<$ 50 %) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Auswahl der Platinkomponente) ergeben sich Einschränkungen, die nur auf eine Teilpopulation der Studie CA209-9LA zutreffen. Dies wird im folgenden Abschnitt näher begründet.

Studiencharakteristika

Bei der Studie CA209-9LA handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie (im Folgenden Interventionsarm genannt) mit platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden Vergleichsarm genannt).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialelem und nicht plattenepithelialelem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) \leq 1 unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand(PD-L1)-Expression eingeschlossen. Die Einschlusskriterien der Studie CA209-9LA umfassten zusätzlich Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie. Patientinnen und Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt.

In die Studie CA209-9LA wurden insgesamt 719 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 361) oder ausschließlich mit platinbasierter Chemotherapie

(N = 358) zugeteilt. Die Art der Chemotherapie war abhängig von der Histologie des Tumors: Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erhielten entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Wahl der Platinkomponente erfolgte dabei vor Randomisierung anhand von vom pU nicht näher beschriebenen Eignungskriterien durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt. Für die vorliegende Fragestellung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie relevant (siehe unten Erläuterungen zur relevanten Teilpopulation).

Die Therapie mit Nivolumab sowie Ipilimumab entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die maximale Behandlungsdauer für Nivolumab + Ipilimumab beträgt 24 Monate. Auch die Anwendung der platinbasierten Chemotherapie entspricht für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und PD-L1-Expression < 50 % in beiden Behandlungsarmen den Empfehlungen der Leitlinie und den Vorgaben der Fachinformationen bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use von Carboplatin im Anwendungsgebiet NSCLC (Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL) (siehe unten). Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Ein Wechsel von Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab nach Krankheitsprogression war nicht gestattet. Hinsichtlich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen.

Primärer Endpunkt der Studie CA209-9LA war das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Nutzenbewertung wird die a priori geplante, finale Analyse der Studie CA209-9LA vom 09.03.2020 herangezogen.

Relevante Teilpopulation der Studie CA209-9LA

PD-L1 Status

Für die vorliegende Fragestellung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % aufweisen (N = 497), relevant.

Umsetzung der Arzneimittel-Richtlinie zur Anwendung von Carboplatin

Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen

Drittgenerationszytostatika. Gemäß aktueller Fassung der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL kann Carboplatin im Off-Label-Use bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verordnet werden. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren. In der Studie CA209-9LA war die Behandlung mit Carboplatin nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Auswahl der Chemotherapie erfolgte auf Basis der Histologie des Tumors. Alle Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten eine Therapie mit Carboplatin. Eine Auswahl der Platinkomponente anhand des unterschiedlichen Toxizitätsprofils und der bestehenden Komorbiditäten war nicht vorgesehen. Die Kriterien der AM-RL wurden für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie nicht umgesetzt. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie entspricht somit nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie konnte die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt vor Randomisierung patientenindividuell zwischen einer Behandlung mit Carboplatin oder Cisplatin auswählen. Eine Therapie mit Cisplatin war jedoch nur möglich, sofern die Patientinnen und Patienten prädefinierte Eignungskriterien erfüllten. Unter der Annahme, dass die im Studienprotokoll definierten Eignungskriterien für eine Therapie mit Cisplatin auf den Empfehlungen deutscher und internationaler Leitlinien beruhen, wird die Auswahl der Platinkomponente in der Studie CA209-9LA trotz Unsicherheiten als hinreichende Umsetzung der AM-RL und damit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 angesehen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem, nicht plattenepitheliale NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % aufweisen, herangezogen.

Für Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale NSCLC liegen dementsprechend keine verwertbaren Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird für die Studie CA209-9LA als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig und für alle weiteren Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie.

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.

Morbidität

Symptomatik (LCSS ASBI)

Für den Endpunkt LCSS ASBI liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt EQ-5D VAS liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CA209-9LA wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in für die relevante Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs) und weitere spezifische UEs

Für immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs) und weitere spezifische UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: PD-L1-Expression ≥ 50 %

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression ≥ 50 % legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %

Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie

Für die relevante Teilpopulation zeigt sich in der Gesamtschau 1 positiver und 1 negativer Effekt von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dem steht auf der Seite der negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt SUEs gegenüber. Insgesamt stellt der negative Effekt bei den SUEs, den positiven Effekt beim Gesamtüberleben nicht infrage. Da für die Endpunkte zu Symptomatik (LCSS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Abbruch wegen UEs, immunvermittelten UEs und weiteren spezifischen UEs keine verwertbaren Daten vorliegen, ist das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch insgesamt nicht quantifizierbar.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie mit metastasiertem, nicht plattenepitheliale NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression < 50 % ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie

Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie mit metastasiertem, plattenepitheliale NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression < 50 % liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie.

Tabelle 3: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|--|---|
| 1 | Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression (TPS) $\geq 50\%$ ^b | Pembrolizumab als Monotherapie | Zusatznutzen nicht belegt |
| 2 | Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression (TPS) $< 50\%$ ^b | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht plattenepitheliale Histologie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß nicht quantifizierbar^c ▪ plattenepitheliale Histologie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. 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.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.</p> <p>c. In die Studie CA209-9LA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p> | | | |

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