

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 01.07.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden als Nivolumab + Ipilimumab bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. In Leitlinien wird der Einsatz von Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin oder Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed empfohlen. Die Wirkstoffe Bevacizumab und Carboplatin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden die Kombinations-therapien Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin und Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeignete Komparatoren erachtet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT CA209-743. In dieser Studie wurde Nivolumab + Ipilimumab mit Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin verglichen. Damit ist diese Studie ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab für die Patientengruppe zu treffen, für welche Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe

darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe die Behandlungsoption Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed geeignet ist, liegen keine Daten vor.

Studie CA209-743

Bei der Studie CA209-743 handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem, nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom mit messbarer Erkrankung eingeschlossen. Für einen Studieneinschluss musste das Tumorgewebe der Patientinnen und Patienten histologisch bestimmt werden (epitheloide vs. nicht epitheloide Tumorhistologie). Patientinnen und Patienten mit nicht bestimmbarer Tumorhistologie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie CA209-743 wurden insgesamt 605 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab (N = 303) oder Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin (N = 302) zugeteilt.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Nivolumab nach einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema (3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen). Die Therapie mit Ipilimumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Die maximale Behandlungsdauer für Nivolumab + Ipilimumab in der Studie CA209-743 entspricht mit 24 Monaten den Vorgaben der Fachinformation von Nivolumab.

Die Anwendung der Chemotherapie mit Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin im Vergleichsarm entspricht grundsätzlich den Vorgaben der Fachinformation bzw. den Empfehlungen der Leitlinien. Im Vergleichsarm wurden bis zu 6 Zyklen Chemotherapie verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-743 war das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie CA209-743

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und führt in seinem Hinweis Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin und Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als Behandlungsoptionen auf. In der vom pU vorgelegten Studie CA209-743 wurde im Vergleichsarm Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin eingesetzt, ein Vergleich gegenüber der Behandlungsoption Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed liegt nicht vor.

Insgesamt stellen die in der Studie CA209-743 eingesetzten Behandlungsoptionen Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin relevante Vergleichstherapien dar.

Die Studie CA209-743 erlaubt Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab nur für Patientinnen und Patienten, für die Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin gemäß ärztlicher Maßgabe eine geeignete Therapieoption darstellt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-743 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Im Folgenden wird für Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin die Bezeichnung Pemetrexed + Platinkomponente verwendet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Zusätzlich zeigt sich bei diesem Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorhistologie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt EQ-5D VAS wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CA209-743 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Aufgrund der wesentlich kürzeren geplanten Behandlungsdauer und der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung gehen im Vergleichsarm Ereignisse nur bis etwa 8 Monate nach Randomisierung ein. Damit ist ein Vergleich der beiden Behandlungsarme nur über diesen Zeitraum der ersten 8 Monate nach Randomisierung möglich, weil danach alle Zeiten der sich noch unter Risiko befindlichen Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms zensiert werden. Ereignisse im Vergleichsarm nach diesem Zeitpunkt gehen damit nicht in die Schätzung des Hazard Ratios (HR) ein.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab.

Zusätzlich zeigt sich bei diesem Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorphistologie. Für den Endpunkt SUEs ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorphistologie daraus ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorphistologie zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorphistologie nicht belegt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (UEs; Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente.

Übelkeit (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Asthenie (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Übelkeit (PT, UEs), Asthenie (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs) und Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente.

Diarrhö (PT, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Systemorganklasse [SOC], SUEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, UEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Zusätzlich zeigt sich bei diesem Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorhistologie. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten, für die Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin gemäß Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine geeignete Therapieoption darstellt, vor. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe die Behandlungsoption Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed geeignet ist, liegen keine Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab nicht belegt.

In der Gesamtschau zeigen sich für Patientinnen und Patienten, für die Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin gemäß Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine geeignete Therapieoption darstellt, sowohl positive als auch negative Effekte für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente, teilweise nur für Subgruppen.

Der positive Effekt im Gesamtüberleben zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie und epitheloider Tumorhistologie.

Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie

Für Patientinnen und Patienten nicht epitheloider Tumorhistologie ergibt sich auf Seite der positiven Effekte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Auch ergeben sich auf der positiven Seite für einzelne spezifische schwere UEs in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden, mit dem Ausmaß beträchtlich oder erheblich.

Den positiven Effekten stehen negative Effekte bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gegenüber. Für immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs sowie einzelne spezifische SUEs / schwere UEs zeigen sich jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, teils mit dem Ausmaß erheblich.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Insgesamt stellen die negativen Effekte, den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht vollständig infrage, führen jedoch zur Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie ergibt sich daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie

Auf der positiven Seite zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Auch ergeben sich für einzelne spezifische schwere UEs in der Kategorie

schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden, mit dem Ausmaß beträchtlich oder erheblich.

Den positiven Effekten stehen negative Effekte bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gegenüber. Für SUEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs sowie einzelne spezifische SUEs / schwere UEs zeigen sich jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, teils mit dem Ausmaß erheblich.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie^c: Zusatznutzen nicht belegt^d ▪ Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie^c: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In Leitlinien wird der Einsatz von Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin oder Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed empfohlen. Die Wirkstoffe Bevacizumab und Carboplatin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden die Kombinationstherapien Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin und Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>c. für die Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt</p> <p>d. In die Studie CA209-743 wurden bis auf 1 Patientin / Patient nur Personen 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>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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