



IQWiG-Berichte – Nr. 1209

**Nivolumab
(malignes
Pleuramesotheliom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-89
Version: 1.0
Stand: 29.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (malignes Pleuramesotheliom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-89

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- C. F. Dietrich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Charlotte Hecker
- Lisa Junge
- Marco Knelangen
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Nivolumab, Ipilimumab, Mesotheliom – Malignes, Nutzenbewertung, NCT02899299

Keywords

Nivolumab, Ipilimumab, Mesothelioma – Malignant, Benefit Assessment, NCT02899299

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	25
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	27
2.4.3 Ergebnisse	29
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	44
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	48
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 N, Abschnitt 3.2)	48
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	48
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	48
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	48
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 N, Abschnitt 3.3)	54
3.2.1 Behandlungsdauer	54
3.2.2 Verbrauch	55

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	56
3.2.6	Versorgungsanteile.....	56
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	57
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	57
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	58
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
5	Literatur.....	61
Anhang A Suchstrategien.....		65
Anhang B Folgetherapien.....		66
Anhang C Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ergänzende Darstellung).....		68
Anhang D Kaplan-Meier-Kurven.....		69
D.1	Endpunkt Gesamtüberleben.....	69
D.2	Endpunkt SUEs.....	69
D.3	Endpunkt schwere UEs.....	70
D.4	Endpunkt Abbruch wegen UEs.....	70
Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		71
Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	3
Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	21
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	23
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente	24
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente	26
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente	28
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	30
Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	37
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente	41
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente.....	45
Tabelle 18: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	47
Tabelle 19: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	57
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	58
Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	59

Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	66
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	68
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente	72
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente	76
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	77
Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	49
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020).....	69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020)	69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020)	70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020).....	70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e. V.
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GUV	gesetzliche Unfallversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
imUE	immunvermitteltes UE
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
LCSS-Meso	Lung Cancer Symptom Scale – Mesothelioma Adaptation
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
m-RECIST	modified Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors
OESI	weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest)
PD-L	Programmed Cell Death-Ligand
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVLFG	Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 N, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 N, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 Knochenkrankungen (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 Knochenkrankungen (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 Kombinations-therapien 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.

2.2 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 4: 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab + Ipilimumab (Stand zum 15.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 21.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 22.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 14.05.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 08.07.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
CA209-743	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-6]	ja [7,8]

a. Cisplatin oder Carboplatin
 b. Studie, für die der pU Sponsor war.
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA; European Public Assessment Report
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CA209-743 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

In der Studie CA209-743 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.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
CA209-743	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch bestätigtem, unbehandeltem, nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom mit messbarer Erkrankung ^c und einem ECOG-PS 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab + Ipilimumab (N = 303) ▪ Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin (N = 302) 	<p>Screening: 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis Krankheitsprogression^d, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes oder der Patientin / des Patienten oder Erreichen der maximalen Therapiedauer (24 Monate für Nivolumab + Ipilimumab; 6 Zyklen à 21 Tage für Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin)</p> <p>Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung oder Ende der Studie</p>	<p>103 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Südafrika, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>11/2016–laufend^f</p> <p>Datenschnitt: 03.04.2020^g</p>	<p>primär: Gesamtüberleben</p> <p>sekundär: Gesundheitszustand, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + PlatinKomponente^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. Cisplatin oder Carboplatin</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. fortgeschrittene inoperable Erkrankung, für die keine kurative Therapie (Operation mit oder ohne Chemotherapie) verfügbar ist; Patientinnen und Patienten, die eine Operation verweigert hatten, waren nicht zur Studienteilnahme berechtigt; messbare Erkrankung ist definiert als: i) Mesotheliom-Tumordicke senkrecht zur Brustwand oder zum Mediastinum, messbar in ≤ 2 Positionen auf 3 verschiedenen Ebenen bei Querschnitten (≥ 10 mm voneinander entfernt) des CT-Scans, für insgesamt ≤ 6 Messungen ($\hat{a} \geq 10$ mm), ii) nicht pleurale metastatische Zielläsionen, 1-dimensional gemessen nach RECIST 1.1-Kriterien, iii) Einschluss von Patientinnen / Patienten ohne als messbar geltende Pleuraläsionen, aber mit metastatischen Läsionen, welche die RECIST 1.1-Kriterien für eine Zielläsion erfüllen, nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor möglich.</p> <p>d. Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm konnten die Studienmedikation auch nach initialem Progress (entsprechend adaptierter m-RECIST- und / oder RECIST 1.1-Kriterien) fortführen, sofern bei stabilem ECOG-PS nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde. Nach weiterem Krankheitsprogress sollte die Therapie abgebrochen werden.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Nachbeobachtung der sich noch in der Studie befindenden Patientinnen / Patienten laufend</p> <p>g. geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach dem Auftreten von 403 Todesfällen; geplante finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach mindestens 473 Todesfällen; zum Zeitpunkt des Datenbankschluss (03.04.2020) waren 419 Todesfälle aufgetreten, 5 Patientinnen / Patienten im Interventionsarm befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch unter Behandlung mit der Studienmedikation; aufgrund der Überlegenheit wurde das Ergebnis der Interimsanalyse als das finale Ergebnis des primären Endpunkts Gesamtüberleben angesehen.</p> <p>CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m-RECIST: modified Response Evaluation Criteria In Solide Tumors; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solide Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CA209-743	Nivolumab 3 mg/kg KG i. v. alle 2 Wochen für maximal 24 Monate + Ipilimumab 1 mg/kg KG i. v. alle 6 Wochen für maximal 24 Monate	Pemetrexed + Platinkomponente ^b für maximal 6 Zyklen à 3 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. + Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. + Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisänderungen erlaubt ▪ Dosisverzögerung aufgrund von Toxizität: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nivolumab: bis ≤ 6 Wochen erlaubt ▫ Ipilimumab: bis ≤ 12 Wochen erlaubt ▫ Dosisverzögerung erfolgt in jedem Fall für beide Studienmedikationen ▪ Therapieabbruch aufgrund von Toxizität: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Abbruch von Nivolumab auch Abbruch von Ipilimumab ▫ bei Abbruch von Ipilimumab Fortsetzen von Nivolumab möglich <p>Dosisverzögerung bei einer von der Prüferin / vom Prüfer beurteilten Krankheitsprogression bis zur Bestätigung der Progression durch das BICR; ohne Bestätigung der Progression wird die Behandlung fortgesetzt Prämedikation für die Gabe der Chemotherapie^a gemäß Fachinformation bzw. lokalen Vorgaben^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion aufgrund von Toxizität: <ul style="list-style-type: none"> ▫ maximal 2 Dosisreduktionen pro Studienmedikation gemäß Protokoll, Beibehaltung der reduzierten Dosis für folgende Zyklen ▪ Dosisverzögerung aufgrund von Toxizität: <ul style="list-style-type: none"> ▫ für jegliche Studienmedikation bis ≤ 6 Wochen erlaubt ▫ Fortsetzen der anderen Studienmedikation nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers möglich ▪ Therapieabbruch aufgrund von Toxizität: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei Abbruch von Cisplatin oder Carboplatin: Fortsetzen der Behandlung mit Pemetrexed und Wechsel der Platinkomponente nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers möglich^c

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Strahlentherapie < 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und prophylaktische Strahlentherapie einer Pleurorese oder Biopsiestelle ▪ chirurgisch resezierte oder mit stereotaktischer Strahlentherapie behandelte Hirnmetastasen ohne Weiterentwicklung und asymptomatisch ≤ 3 Monate vor Randomisierung und ≥ 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation auf stabiler oder abnehmender Dosis ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikörpertherapie (z. B. Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CTLA-4) ▪ Chemotherapie (adjuvant, neoadjuvant), radikale Pleuropneumonektomie mit oder ohne intensitätsmodulierter Strahlentherapie, nicht palliative Strahlentherapie) ▪ intraoperative oder intrakavitäre Chemotherapie ▪ systemische Therapie mit Glukokortikoiden (> 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva ≤ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische, okuläre, intraartikuläre, intranasale und inhalative Glukokortikoide ▪ Glukokortikoide zur Nebennieren-Ersatztherapie > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent ▪ < 3 Wochen Glukokortikoide zur Prophylaxe von allergischen Reaktionen oder zur Behandlung von Nichtautoimmunerkrankungen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva ▪ palliative Strahlentherapie^e von Zielläsionen und Nichtzielläsionen ▪ antineoplastische Therapie (z. B. Chemo-, Hormon- und Immuntherapie, großflächige nicht palliative Strahlentherapie, Standard- oder Prüfmedikationen zur Behandlung des Pleuramesothelioms) ▪ Lebendimpfstoffe während der Behandlung und ≤ 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation 	
<p>a. Cisplatin oder Carboplatin b. Cisplatin sollte bevorzugt verabreicht werden. Die Verwendung von Carboplatin lag im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes. c. Der Wechsel von Cisplatin zu Carboplatin und umgekehrt war erlaubt. Der Grund für die Verwendung von Carboplatin bzw. für einen etwaigen Wechsel musste im elektronischen Erfassungsbogen dokumentiert werden. d. Supplementierung mit Vitamin B12 und B9 und eine Prämedikation mit Dexamethason e. In Fällen, in denen eine palliative Strahlentherapie für Tumorläsionen erforderlich ist, sollten Nivolumab und Ipilimumab während und 2 Wochen nach der Strahlentherapie pausiert werden.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; BICR: verblindetes, unabhängiges zentrales Review (Blinded Independent Central Review); CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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. Eine messbare Erkrankung war in der Studie definiert als: i) Mesotheliom-Tumordicke senkrecht zur Brustwand oder zum Mediastinum, messbar in ≤ 2 Positionen auf 3 verschiedenen Ebenen bei Querschnitten (≥ 10 mm voneinander entfernt) des Computertomografie(CT)-Scans, für insgesamt ≤ 6 Messungen (≥ 10 mm) oder ii) nicht pleurale metastatische Zielläsionen, 1-dimensional gemessen nach Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1. Nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor war der Einschluss von Patientinnen / Patienten ohne als messbar geltende Pleuraläsionen, aber mit metastatischen Läsionen, welche die RECIST-Kriterien Version 1.1 für eine Zielläsion erfüllen, möglich. Die Einschlusskriterien umfassten zudem Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 bis 1.

Das archivarische und / oder frisch entnommene Tumorgewebe der Patientinnen und Patienten wurde in den jeweiligen Studienzentren mittels Immunhistochemie histologisch bestimmt (epitheloide vs. nicht epitheloide Tumorhistologie). Patientinnen und Patienten mit nicht bestimmbarer Tumorhistologie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Zudem wurde für einen Studieneinschluss die Bestimmung der Programmed-Cell-Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression des Tumorgewebes vorausgesetzt. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1-Expression in die Studie eingeschlossen. Die Versendung des Tumorgewebes an ein Zentrallabor musste innerhalb von 42 Tagen vor Randomisierung erfolgen. Die Bestimmung der PD-L1-Expression erfolgte unter Verwendung eines DAKO-Immunhistochemie-Kits.

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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorhistologie (epitheloid vs. nicht epitheloid) und Geschlecht (weiblich vs. männlich).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Nivolumab nach einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema (3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen). Die Zulassung sieht eine Verabreichung in einer fixen Dosierung (360 mg alle 3 Wochen) unabhängig vom Körpergewicht vor [9]. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) konnten basierend auf dem Modeling der Dosis-Exposition im Zusammenhang mit der Wirksamkeit und Sicherheit keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen den Dosierungsschemata festgestellt werden [8]. Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird davon ausgegangen, dass die Abweichung bezüglich Dosis und Dosierungsintervall von Nivolumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat. Die Therapie mit Ipilimumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [10]. Bei einem Abbruch der Therapie mit Ipilimumab aufgrund von Toxizität konnte die Behandlung mit Nivolumab fortgesetzt werden. Ein Abbruch der Therapie mit Nivolumab erforderte hingegen auch den Abbruch der Ipilimumab-Behandlung. Die maximale

Behandlungsdauer für Nivolumab + Ipilimumab in der Studie CA209-743 beträgt 24 Monate. Dies entspricht der maximalen Behandlungsdauer gemäß Fachinformation von Nivolumab [9].

Die Anwendung der Chemotherapie mit Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin im Vergleichsarm entspricht grundsätzlich den Vorgaben der Fachinformation [11] bzw. den Empfehlungen der Leitlinien [12,13]. Im Vergleichsarm wurden bis zu 6 Zyklen Chemotherapie verabreicht.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels RECIST-Kriterien Version 1.1 und / oder adaptierter modified[m]-RECIST-Kriterien), inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Interventionsarm im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

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

Zur Studie CA209-743 liegen Ergebnisse zum Datenschnitt vom (03.04.2020) vor. Gemäß Studienprotokoll war eine Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach dem Auftreten von 403 Todesfällen geplant. Die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben sollte nach mindestens 473 Todesfällen erfolgen. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts waren 419 Todesfälle aufgetreten. Aufgrund der Überlegenheit wurde das Ergebnis der Interimsanalyse als das finale Ergebnis des primären Endpunkts Gesamtüberleben angesehen.

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.

Auch wenn von den beiden Platinkomponenten nur Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist, wird auch die Kombination mit Carboplatin gemäß Leitlinien beim malignem Pleuramesotheliom empfohlen [12,14-16]. Cisplatin sollte in der Studie CA209-743 bevorzugt verabreicht werden. Die Verwendung von Carboplatin lag im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes. Ein Wechsel von Cisplatin zu Carboplatin und umgekehrt war erlaubt. Der Grund für die Verwendung von Carboplatin bzw. für einen etwaigen Wechsel musste im elektronischen Erfassungsbogen dokumentiert werden.

Der pU sieht den Einsatz von Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an, da der G-BA diese als geeignete Komparatoren bezeichnet habe und die gängigen Leitlinien [12-14,16] diese Therapieregimes empfehlen würden. Zudem sei die Wirksamkeit beider Platinkomponenten vergleichbar. Dies hätten klinische Studien [17-20] und der Versorgungsalltag [21,22] gezeigt und die EMA habe im Zulassungsverfahren den Vergleichsarm der Studie CA209-743 als Standardtherapie im Anwendungsgebiet bezeichnet. Im Gegensatz dazu sei die Evidenz für eine Bevacizumab-basierte Dreifachkombination weiterhin limitiert und darüber hinaus müssten – wie der pU mit Verweis auf Leitlinien [12,13,16] anführt – die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Bevacizumab infrage kommen.

Die Argumentation des pU für die Nichtberücksichtigung der Bevacizumab-Kombinationstherapie als Komparator ist nicht adäquat. Sowohl Carboplatin als auch Bevacizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, dennoch werden beide Wirkstoffe im vorliegenden Anwendungsgebiet in Leitlinien empfohlen [12-16]. Die Aussage des pU, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Bevacizumab infrage kommen müssen, ist insofern zutreffend, als dass Leitlinien den Einsatz von Bevacizumab nur für bestimmte Patientinnen und Patienten empfehlen (so wird der Einsatz von Bevacizumab u. a. bei unkontrolliertem Bluthochdruck, Blutungs- oder Thromboserisiko und substanzieller kardiovaskulärer Morbidität nicht empfohlen [12,16]). Dies ist jedoch kein hinreichendes Argument für eine Nichtberücksichtigung der Bevacizumab-Kombinationstherapie für alle Patientinnen und Patienten in der Studie CA209-743.

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 Behandlungsoption darstellt.

Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CA209-743	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung
Morbidität	
Symptomatik (LCSS-Meso) ^b	im Interventionsarm bis zum Studienabbruch im Vergleichsarm ^c bis zur Krankheitsprogression sowie für beide Studienarme 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben ^d
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<p>a. Cisplatin oder Carboplatin b. Angaben aus dem Studienprotokoll c. gemäß den Angaben aus dem Studienprotokoll ist davon auszugehen, dass die Patientin / der Patient weiter beobachtet wurde, wenn bis zur letzten Dosis der Studienmedikation keine Krankheitsprogression eintrat d. Der pU ordnet einzelne Items (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität) des LCSS-Meso der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Ungeachtet der Prüfung der Validität des Instruments sind diese 3 Items nicht geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; LCSS-Meso: Lung Cancer Symptom Scale – Mesothelioma Adaptation; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Der Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D]) der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie CA209-743 im Survival Follow-up – wie das Überleben – bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung beobachtet.

In den ersten 12 Wochen liegen Abweichungen in den EQ-5D-Erhebungszeitpunkten vor (Interventionsarm: alle 2 Wochen; Vergleichsarm: alle 3 Wochen). Zudem erfolgte in beiden Studienarmen die Erhebung vor der Verabreichung der Studienmedikation zu Zyklusbeginn von Nivolumab bzw. Pemetrexed + Cis-/Carboplatin, sodass im Interventionsarm in den ersten 12 Wochen 4 Erhebungen des Gesundheitszustands mitten im Zyklus von Ipilimumab erfolgten, welches alle 6 Wochen verabreicht wurde (siehe Tabelle 7). Dadurch, dass die Erhebung über einen weitaus längeren Zeitraum erfolgte, wird allerdings davon ausgegangen, dass die genannten Aspekte keinen relevanten Einfluss auf das Ergebnis für den gesamten Studienzeitraum haben.

Nach den ersten 12 Wochen wurde die EQ-5D VAS in beiden Studienarmen für die ersten 12 Monate alle 6 Wochen und danach alle 12 Wochen erhoben. Im Interventionsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Studienabbruch weiter beobachtet. Im Vergleichsarm gingen die Patientinnen und Patienten bei einer Krankheitsprogression in die Nachbeobachtungsphase über (Erhebung der EQ-5D VAS: 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation sowie alle 3 Monate im 1. Jahr des Survival Follow-up, dann alle 6 Monate). Die im Vergleichsarm eintretende Krankheitsprogression führt im Studienverlauf zu unterschiedlichen Erhebungsintervallen zwischen den Studienarmen. Dies stellt die Verwertbarkeit der mittels EQ-5D VAS erhobenen Daten zum Gesundheitszustand nicht infrage, wird jedoch im Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Anders als für den Gesundheitszustand erfolgte für den Endpunkt Symptomatik (Lung Cancer Symptom Scale – Mesothelioma Adaptation [LCSS-Meso]) keine Nachbeobachtung bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Die Nachbeobachtung 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation war für beide Studienarme zwar gleich geplant, die geplanten Beobachtungszeiten unterscheiden sich jedoch zwischen den Studienarmen. So wurden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie CA209-743 nur bis zur Krankheitsprogression beobachtet, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm auch über eine Krankheitsprogression hinaus weiter beobachtet wurden. Eine solche für den Interventions- und Vergleichsarm unterschiedlich geplante Erhebung ist nicht adäquat. Ungeachtet der Prüfung der Validität des Instruments können daher die mittels LCSS-Meso erhobenen Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 100 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und der Gesundheitszustand – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab N ^b = 303	Pemetrexed + Platinkomponente ^a N ^b = 302
CA209-743		
Alter [Jahre], MW (SD)	69 (9)	68 (10)
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	23 / 77
Abstammung, n (%)		
weiß	266 (88)	250 (83)
asiatisch	26 (9)	39 (13)
andere	11 (4)	13 (4)
Region, n (%)		
Nordamerika	32 (11)	27 (9)
Europa	177 (58)	175 (58)
Asien	26 (9)	39 (13)
Rest der Welt	68 (22)	61 (20)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], (n %)		
< 1	296 (98)	291 (96)
≥ 1	7 (2)	11 (4)
Krankheitsstadium, n (%)		
I	12 (4)	20 (7)
II	23 (8)	22 (7)
III	103 (34)	106 (35)
IV	160 (53)	149 (49)
nicht berichtet	5 (2)	5 (2)
ECOG-PS, n (%)		
0	114 (38)	128 (42)
1	189 (62)	173 (57)
2 ^c	0 (0)	1 (< 1)
Tumorhistologie ^d , n (%)		
epitheloid	236 (78)	235 (78)
nicht epitheloid	67 (22)	67 (22)
PD-L1-Status ^e , n (%)		
positiv (≥ 1 %) ^f	232 (80)	219 (74)
negativ (< 1 %) ^f	57 (20)	78 (26)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab N ^b = 303	Pemetrexed + Platinkomponente ^a N ^b = 302
Raucherstatus, n (%)		
niemals	127 (42)	122 (40)
ehemals	155 (51)	163 (54)
derzeit	18 (6)	8 (3)
unbekannt	3 (1)	9 (3)
Therapieabbruch ^g , n (%)	292 (97) ^h	108 (38) ^h
Studienabbruch ⁱ , n (%)	39 (13)	19 (7)
<p>a. Cisplatin oder Carboplatin</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>c. Einschlusskriterium der Studie ECOG-PS 0–1</p> <p>d. basierend auf dem für die Randomisierung verwendeten Stratum (IVRS-Daten)</p> <p>e. Bestimmung anhand von Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Test</p> <p>f. bezogen auf Patientinnen und Patienten mit quantifizierbarem PD-L1-Status (Interventionsarm N = 289; Vergleichsarm N = 297)</p> <p>g. bezogen auf Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N = 300; Vergleichsarm N = 284). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen Progression (Interventionsarm 60,7 %; Vergleichsarm 15,5 %) und Toxizität der Studienmedikation (Interventionsarm 19,7 %; Vergleichsarm 8,5 %).</p> <p>h. eigene Berechnung basierend auf den nicht mehr unter Studienmedikation befindlichen Patientinnen und Patienten, ausgenommen derer, die im elektronischen Erfassungsbogen als Therapieabbrecher mit dem Grund „nicht berichtet“ erfasst wurden, die maximale Behandlungsdauer (Interventionsarm: 2 Jahre, Vergleichsarm: 18 Wochen) jedoch erreicht hatten. Dies betraf zum Datenschnitt am 03.04.2020 im Interventionsarm 3 und im Vergleichsarm 176 Patientinnen und Patienten.</p> <p>i. bezogen auf Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N = 300; Vergleichsarm N = 284). Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war in beiden Behandlungsarmen Tod (Interventionsarm 8,0 %; Vergleichsarm 3,5 %). Warum sich diese Angaben von den Ereignisraten beim Endpunkt Gesamtüberleben unterscheiden ist unklar.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IHC: Immunhistochemie; IVRS: Interactive Voice Recognition System; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie CA209-743 sind ausgeglichen. Die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten waren Männer, weißer Abstammung und im Mittel etwa 69 Jahre alt. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug bei nahezu allen Patientinnen und Patienten (97 %) < 1 Jahr. Beim Großteil der Patientinnen und Patienten lag das Krankheitsstadium III oder IV vor. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wies eine epitheloide Tumorhistologie (78 %) sowie einen positiven (≥ 1 %) PD-L1-Status auf (ca. 77 %). Ein Abbruch der Therapie wurde häufiger für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (97 %) als im Vergleichsarm (38 %) berichtet. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war eine Krankheitsprogression (Interventionsarm 60,7 %; Vergleichsarm 15,5 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane bzw. mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane bzw. mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Pemetrexed + Platinkomponente ^a N = 302
CA209-743		
Behandlungsdauer ^b [Monate]		
Median [Q1; Q3]	5,55 [2,04; 11,35]	3,48 [2,66; 3,70]
Mittelwert (SD)	7,88 (k. A.)	3,04 (k. A.)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	17,35 [8,64; 25,43]	13,27 [6,54; 22,97]
Mittelwert (SD)	17,36 (9,92)	14,66 (9,67)
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Endpunkt nicht erhoben
Nebenwirkungen		k. A.
a. Cisplatin oder Carboplatin		
b. bezogen auf Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N = 300; Vergleichsarm N = 284)		
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer war im Interventionsarm der Studie CA209-743 verglichen mit dem Vergleichsarm etwa 2 Monate länger. Im Mittel war die Behandlungsdauer im Interventionsarm mehr als doppelt so lang wie im Vergleichsarm. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass im Interventionsarm eine Behandlung von Nivolumab + Ipilimumab bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Erreichen der maximalen Therapiedauer (24 Monate) möglich war, während im Vergleichsarm alle Patientinnen und Patienten maximal mit 6 Zyklen Chemotherapie behandelt wurden.

Die mediane Beobachtungsdauer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben im Interventionsarm etwa 4 Monate länger, für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur medianen bzw. mittleren Beobachtungsdauer vor. Für UEs erfolgte die Nachbeobachtung lediglich bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (siehe Tabelle 8).

Angaben zu Folgetherapien

Aus den vorliegenden Angaben zu den verabreichten Folgetherapien (siehe Tabelle 22 in Anhang B) geht hervor, dass ein vergleichbarer Anteil an Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine systemische Folgetherapie erhielt (Interventionsarm: 44 %, Vergleichsarm: 41 %). Nach Absetzen der Studienmedikation wurde 3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Immuntherapie verabreicht, wobei Nivolumab der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff war. Eine Chemotherapie als Folgetherapie erhielten hingegen insgesamt mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (43 %) als im Vergleichsarm (31 %). Pemetrexed (Interventionsarm: 40 %, Vergleichsarm: 16 %) war hier neben Carboplatin (Interventionsarm: 29 %, Vergleichsarm: 13 %) der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff. Weitere bei jeweils ≥ 3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzte Wirkstoffe umfassten Gemcitabin, Cisplatin und Vinorelbin. Eine zielgerichtete Therapie (u. a. mit Bevacizumab) und andere experimentelle Wirkstoffe erhielten insgesamt nur wenigen Patientinnen und Patienten (ca. 7 % in beiden Studienarmen). Leitlinien empfehlen für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Zweitlinien- bzw. Folgetherapie den Einschluss in klinische Studien [13,14] bzw. den Einsatz von nicht zugelassenen Wirkstoffen wie Nivolumab allein oder in Kombination mit Ipilimumab (sofern nicht als Erstlinientherapie eingesetzt), Pembrolizumab, Vinorelbin oder Gemcitabin [12]. Insgesamt stehen die in der Studie CA209-743 eingesetzten Folgetherapien im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinien.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CA209-743	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Cisplatin oder Carboplatin							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CA209-743 gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der pU führt diesbezüglich im Dossier an, dass die Studie u. a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurde (rund 68 % der Gesamtpopulation), und ca. 85 % der Studienteilnehmerinnen und –teilnehmer weißer Abstammung war.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse ([UEs], operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im in Modul 4 N des Dossiers weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a

Studie	Endpunkte								
	Gesamüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UE ^s ^c	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UE ^s ^b	Weitere spezifische UE ^s ^{b, d}
CA209-743	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja ^f	ja ^f	ja

a. Cisplatin oder Carboplatin
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 c. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente
 d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Asthenie (PT, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwere UEs).
 e. Endpunkt nicht erhoben
 f. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse („select UE“).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

- Endpunkt zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Der pU legt für den Endpunkt zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte, 10 Punkte bzw. 7 Punkte vor. Der pU definiert dauerhafte Verschlechterung in Modul 4 N folgendermaßen: Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle oder eine Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle und keine nachfolgenden Werte mehr. Der pU führt im Dossier aus, dass sich die Definition dauerhaft auf alle weiteren Folgerhebungen bezieht. Aus den

Auswertungen des pU geht hervor, dass zwar für einige Patientinnen und Patienten eine erstmalige Verschlechterung ohne weitere Erhebungen als Ereignis in die Auswertungen eingeht, jedoch ist dies zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen und betrifft nur wenige Ereignisse ($\leq 6\%$). Die Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung werden dementsprechend für die Nutzenbewertung herangezogen.

Das in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendete Responsekriterium von 15 Punkten für die EQ-5D VAS (Skalenspannweite 0 bis 100) entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [23] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Die weiteren vom pU vorgelegten Responderanalysen zum EQ-5D VAS mit einem Responsekriterium von 7 bzw. 10 Punkten sind in Anhang C ergänzend dargestellt.

- Abbruch wegen UEs: Der Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente wird in Übereinstimmung mit dem pU als Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist.
- Immunvermittelte UEs: Der pU legt in Anhang 4-G des Dossiers ergänzend Analysen zu im Studienprotokoll prädefinierten UEs von besonderem Interesse (spezifische immunvermittelte UEs [„imUEs“], spezifische UEs („select UEs“) und weitere UEs von besonderem Interesse [„OESIs“]) vor. Darüber hinaus liegen für diese Endpunkte Auswertungen zu schweren Ereignissen (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden Ereignissen vor. Im Dossier gibt der pU an, dass es sich bei dem von ihm als „select UEs“ bezeichneten Endpunkt der UEs von besonderem Interesse um eine Auswahl an Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffen (PTs) handelt, die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Zusätzlich legt er die Liste mit PTs vor, die als Ereignisse in die Auswertung der „select UEs“ eingegangen sind. Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen. Es werden dabei sowohl die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch SUEs betrachtet.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{b, d}	Weitere spezifische UEs ^{b, e}
CA209-743	N	N	H ^f	– ^g	H ^h	H ^h	H ⁱ	H ^h	H ^h	H ^{h, j}

a. Cisplatin oder Carboplatin
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 c. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente
 d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse („select UE“).
 e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Asthenie (PT, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwere UEs).
 f. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Personen (> 10 %), im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen sowie fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 g. Endpunkt nicht erhoben
 h. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 i. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 j. bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

In Übereinstimmung mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig und das der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs als hoch bewertet. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Zusätzlich ist bei nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UEs die fehlende Verblindung ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial des

Ergebnisses zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ist allein wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch hoch.

Übereinstimmend mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch bewertet. Zum einen blieb ein hoher Anteil (> 10 %) von Patientinnen und Patienten in der Auswertung unberücksichtigt, weil für sie kein Ausgangswert zu Studienbeginn oder kein weiterer Wert im Studienverlauf vorlag. Bei den Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung gingen, lag zudem ein sinkender und zwischen den Behandlungsarmen differierender Rücklauf von Fragebogen vor. Auch ergaben sich, wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, im Studienverlauf unterschiedliche Erhebungsintervalle zwischen den Studienarmen. Die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung stellt einen weiteren Grund für das hohe Verzerrungspotenzial dar.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin (im Folgenden als Pemetrexed + Platinkomponente bezeichnet) als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EQ-5D VAS mit den Responsekriterien 7 und 10 Punkte sind in Anhang C dargestellt.

Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang D dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen zur EQ-5D VAS mit der Responseschwelle 15 Punkte sowie zu immunvermittelten und weiteren spezifischen UEs legt der pU nicht vor. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang E dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Platinkomponente ^a		Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-743					
Mortalität					
Gesamtüberleben	303	18,07 [16,82; 21,45] 200 (66,0)	302	14,09 [12,45; 16,23] 219 (72,5)	0,74 [0,61; 0,89]; 0,002
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^c)	303	26,15 [22,64; n. b.] 81 (26,7)	302	16,69 [15,01; 21,75] 99 (32,8)	0,65 [0,49; 0,88]; 0,005
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben				
Nebenwirkungen^d					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)^e</i>	300	0,26 [0,20; 0,39] 298 (99,3)	284	0,13 [0,10; 0,20] 276 (97,2)	–
SUEs ^e	300	9,33 [7,56; 12,52] 163 (54,3)	284	n. e. 77 (27,1)	1,74 [1,31; 2,32]; < 0,001
schwere UEs ^{e, f}	300	7,13 [5,26; 9,79] 178 (59,3)	284	6,77 [3,55; n. b.] 139 (48,9)	0,91 [0,72; 1,15]; 0,418
Abbruch wegen UEs ^{e, g}	300	22,11 [17,58; n. b.] 92 (30,7)	284	n. e. 58 (20,4)	0,99 [0,69; 1,41]; 0,935
<i>immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)</i>	300	1,48 [1,22; 1,87] 236 (78,7)	284	n. e. 107 (37,7)	–
immunvermittelte SUEs	300	n. e. 66 (22,0)	284	n. e. 7 (2,5)	7,54 [3,42; 16,61]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs ^f	300	n. e. [21,68; n. b.] 74 (24,7)	284	n. e. 11 (3,9)	4,62 [2,40; 8,87]; < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	300	21,49 [15,11; n. b.] 98 (32,7)	284	n. e. 34 (12,0)	2,22 [1,48; 3,33]; < 0,001
Übelkeit (PT, UEs)	300	n. e. 76 (25,3)	284	n. e. [4,53; n. b.] 124 (43,7)	0,37 [0,28; 0,51]; < 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Platinkomponente ^a		Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	300	n. e. 13 (4,3)	284	n. e. 3 (1,1)	3,68 [1,03; 13,19]; 0,032
Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)	300	n. e. 10 (3,3)	284	n. e. 1 (0,4)	7,76 [0,97; 62,03]; 0,022
Asthenie (PT, schwere UEs ^f)	300	n. e. 4 (1,3)	284	n. e. 13 (4,6)	0,23 [0,07; 0,77]; 0,010
Lipase erhöht (PT, schwere UEs ^f)	300	n. e. 17 (5,7)	284	n. e. 1 (0,4)	11,72 [1,52; 90,15]; 0,003
Anämie (PT, schwere UEs ^f)	300	n. e. 10 (3,3)	284	n. e. 39 (13,7)	0,17 [0,08; 0,37]; < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs ^f)	300	n. e. 4 (1,3)	284	n. e. 45 (15,8)	0,04 [0,01; 0,16]; < 0,001
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs ^f)	300	n. e. 4 (1,3)	284	n. e. 11 (3,9)	0,17 [0,04; 0,78]; 0,010
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	300	n. e. 20 (6,7)	284	n. e. 0 (0)	n. b.; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^f)	300	n. e. 15 (5,0)	284	n. e. 3 (1,1)	3,57 [0,99; 12,79]; 0,037
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs ^f)	300	n. e. 14 (4,7)	284	n. e. 1 (0,4)	8,67 [1,10; 68,44]; 0,014
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	300	n. e. 13 (4,3)	284	n. e. 2 (0,7)	4,42 [0,96; 20,45]; 0,037

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Platinkomponente ^a		Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Cisplatin oder Carboplatin b. stratifiziertes Cox-Modell und stratifizierter Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht und Histologie c. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). d. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet. e. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 g. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zwar ebenfalls die Effektmodifikation beschreibt, allerdings ungeachtet der Tumorhistologie auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ableitet.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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.

Dies entspricht insoweit der Einschätzung des pU, als dieser ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ableitet. Allerdings nimmt er die Bewertung auf Basis der Responseschwelle 7 Punkte vor.

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.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis einzelner Items des LCSS-Meso (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie dem Index-Wert der 3 Items einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ableitet.

Nebenwirkungen

Aufgrund der wesentlich kürzeren geplanten Behandlungsdauer und der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung (siehe Tabelle 8) 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.

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 Geschlecht und das Merkmal Tumorhistologie. Da sich für das Merkmal Tumorhistologie eine konsistente Effektmodifikation über mehrere Endpunkte hinweg, insbesondere im Endpunkt

Gesamtüberleben, zeigt, wird ausschließlich dieses Merkmal für die Bewertung herangezogen. Das Merkmal Geschlecht wird nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.4.4).

Für den Endpunkt SUEs ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie daraus 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 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 Tumorhistologie nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zwar ebenfalls die Effektmodifikation beschreibt, allerdings ungeachtet der Tumorhistologie auf Basis der Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt SUEs ableitet.

Schwere UEs (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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die immunvermittelten UEs nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht, sondern nur ergänzend darstellt.

Übelkeit (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.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die weiteren spezifischen UEs nicht zur Bewertungen des Zusatznutzens heranzieht, sondern nur ergänzend darstellt.

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

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, UEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 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.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die weiteren spezifischen UEs nicht zur Bewertungen des Zusatznutzens heranzieht, sondern für die Gesamtpopulation nur ergänzend darstellt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

- Tumorhistologie (epitheloid vs. nicht epitheloid)
- PD-L1-Status (positiv vs. negativ vs. nicht berichtet)

Zum Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, liegen zur Responseschwelle 15 Punkte keine Interaktionstests und Subgruppenanalysen vor.

Insgesamt fehlen Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenanalysen.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Platinkomponente ^a		Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^c
CA209-743						
Gesamtüberleben						
Tumorhistologie						
epitheloid	236	18,73 [17,05; 21,72] 157 (66,5)	235	16,23 [14,09; 19,15] 164 (69,8)	0,85 [0,68; 1,06]	0,151
nicht epitheloid	67	16,89 [11,83; 25,20] 43 (64,2)	67	8,80 [7,62; 11,76] 55 (82,1)	0,46 [0,31; 0,70]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,003 ^d
SUEs^{e, f}						
Geschlecht						
weiblich	68	17,87 [14,42; n. b.] 26 (38,2)	63	n. e. 21 (33,3)	0,68 [0,36; 1,30]	0,242
männlich	232	7,89 [4,60; 9,66] 137 (59,1)	221	n. e. 56 (25,3)	2,19 [1,58; 3,02]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,002 ^d
Tumorhistologie						
epitheloid	233	9,23 [6,37; 12,45] 131 (56,2)	219	n. e. 53 (24,2)	1,98 [1,42; 2,76]	< 0,001
nicht epitheloid	67	9,72 [4,37; n. b.] 32 (47,8)	65	n. e. [4,47; n. b.] 24 (36,9)	1,13 [0,65; 1,97]	0,665
Gesamt					Interaktion:	0,031 ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)^f						
Tumorhistologie						
epitheloid	233	n. e. 12 (5,2)	219	n. e. 1 (0,5)	10,03 [1,28; 78,39]	0,007
nicht epitheloid	67	n. e. 1 (1,5)	65	n. e. 2 (3,1)	0,50 [0,05; 5,55]	0,567
Gesamt					Interaktion:	0,049 ^d

Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Platinkomponente ^a		Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^c
a. Cisplatin oder Carboplatin b. unstratifiziertes Cox-Modell c. unstratifizierter Log-Rank-Test d. aus unstratifiziertem Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal e. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung f. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht sowie durch das Merkmal Tumorhistologie. Da sich für das Merkmal Tumorhistologie eine konsistente Effektmodifikation über mehrere Endpunkte hinweg, insbesondere im Endpunkt Gesamtüberleben, zeigt, wird ausschließlich dieses Merkmal für die Bewertung herangezogen. Das Merkmal Geschlecht wird nicht weiter betrachtet.

Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie zeigt sich hingegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie 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 Tumorhistologie nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorhistologie. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie zeigt sich hingegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie 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 Tumorhistologie nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus der Argumentation des pU im Dossier nicht hinreichend hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Der pU stuft den Endpunkt Gesundheitszustand, ermittelt über die EQ-5D VAS, als schwerwiegend ein. Als Begründung gibt er an, dass die von ihm ebenfalls als schwerwiegend eingestuften Symptome Appetitlosigkeit (bzw. in der Folge Gewichtsverlust), Fatigue, Husten und Schmerz die Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten prägen. Unabhängig von der Prägung des Gesundheitszustandes durch diese Symptome ist unklar, ob die genannten Symptome per se als schwerwiegend / schwer einzustufen sind. Es liegen keine weiteren Informationen zu einem Schwellenwert zur Einschätzung des Schweregrads vor. Daher wird der Endpunkt Gesundheitszustand der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Tumorhistologie epitheloid	18,73 vs. 16,23 HR: 0,85 [0,68; 1,06] p = 0,151	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nicht epitheloid	16,89 vs. 8,80 HR: 0,46 [0,31; 0,70] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; dauerhafte Verschlechterung um 15 Punkte)	26,15 vs. 16,69 HR: 0,65 [0,49; 0,88] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen^d		
SUEs		
Tumorhistologie epitheloid	9,23 vs. n. e. HR: 1,98 [1,42; 2,76] HR: 0,51 [0,36; 0,70] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
nicht epitheloid	9,72 vs. n. e. HR: 1,13 [0,65; 1,97] p = 0,665	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	7,13 vs. 6,77 HR: 0,91 [0,72; 1,15] p = 0,418	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)	22,11 vs. n. e. HR: 0,99 [0,69; 1,41] p = 0,935	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 7,54 [3,42; 16,61] HR: 0,13 [0,06; 0,29] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 4,62 [2,40; 8,87] HR: 0,22 [0,11; 0,42] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Diarrhö (UEs)	21,49 vs. n. e. HR: 2,22 [1,48; 3,33] HR: 0,45 [0,30; 0,68] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,28; 0,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) Tumorhistologie epitheloid	n. e. vs. n. e. HR: 10,03 [1,28; 78,39] HR: 0,10 [0,01; 0,78] ^e p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
nicht epitheloid	n. e. vs. n. e. HR: 0,50 [0,05; 5,55] p = 0,567	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Endokrine Erkrankungen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 7,76 [0,97; 62,03] HR: 0,13 [0,02; 1,03] ^e p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^f

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Asthenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,23 [0,07; 0,77] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Lipase erhöht (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 11,72 [1,52; 90,15] HR: 0,09 [0,01; 0,66] ^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Anämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,17 [0,08; 0,37] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Neutropenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,04 [0,01; 0,16] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Thrombozytopenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,17 [0,04; 0,78] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b. p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden: Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,57 [0,99; 12,79] HR: 0,28 [0,08; 1,01] ^c p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^f
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 8,67 [1,10; 68,44] HR: 0,12 [0,01; 0,91] ^c p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,42 [0,96; 20,45] HR: 0,23 [0,05; 1,04] ^c p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^f
<p>a. Cisplatin oder Carboplatin b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet. e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich, das Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ nicht epitheloide Tumorhistologie <p>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</p>	–
<p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesundheitszustand: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ Asthenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Neutropenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Thrombozytopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs <ul style="list-style-type: none"> - epitheloide Tumorhistologie ▪ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) <ul style="list-style-type: none"> - epitheloide Tumorhistologie ▪ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Endokrine Erkrankungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich ▫ Lipase erhöht (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
<p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben</p>	
<p>a. Cisplatin oder Carboplatin b. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet.</p>	
<p>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UEs: unerwünschtes Ereignis</p>	

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 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: 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 Kombinations-therapien 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie CA209-743 unabhängig von der Tumorhistologie für alle Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 N, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 N (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das maligne Pleuramesotheliom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Fachinformation [9]. Demnach ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab indiziert für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die Prognose für Patientinnen und Patienten der Zielpopulation sehr ungünstig ist und dass die bestehenden Behandlungsoptionen in diesem palliativen Setting limitiert sind. Somit besteht seinen Angaben zufolge ein hoher Bedarf für neue Therapieansätze, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und / oder der Symptomlast führen.

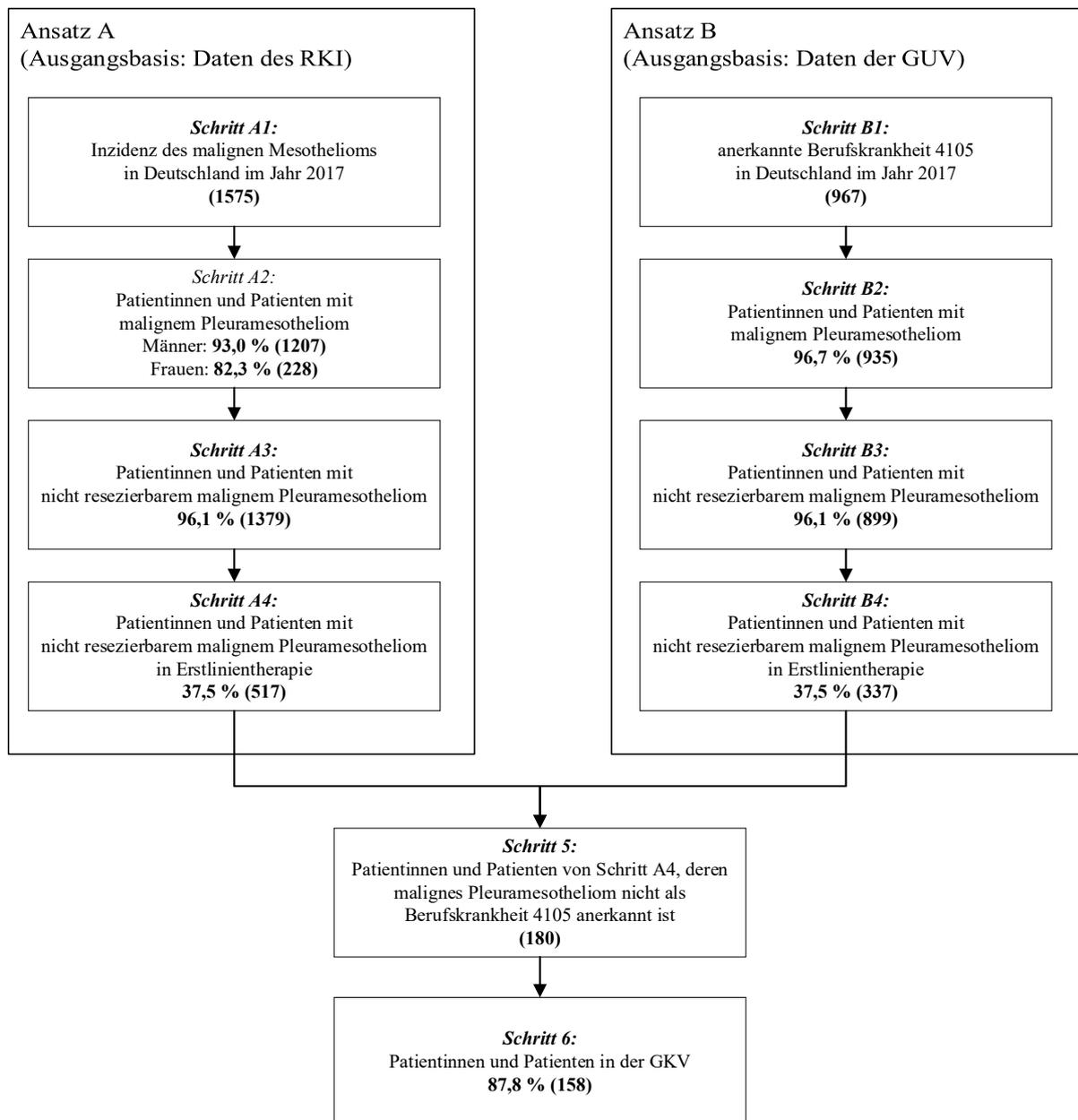
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Den Angaben des pU ist in Übereinstimmung mit Leitlinien [12-15,24] und der EMA [8] zu entnehmen, dass maligne Pleuramesotheliome überwiegend auf eine (berufsbedingte) Asbestexposition zurückzuführen sind. Somit kann es sich laut pU um eine Berufskrankheit handeln, die dann im Zuständigkeitsbereich der gesetzlichen Unfallversicherung (GUV) liegt. Für die Ermittlung der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU daher die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer anerkannten Berufskrankheit von der gesamten Zielpopulation (vor Veranschlagung des GKV-Anteils) ab. Dies stimmt mit den Angaben des G-BA überein, demzufolge bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation eine Nichteinbeziehung von Patientinnen und Patienten, deren Pleuramesotheliom als anerkannte Berufskrankheit über die GUV abgerechnet wird, plausibel erscheint.

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend separat je Ansatz beschrieben werden. Dabei bildet er zunächst 2 Populationen anhand von 2 verschiedenen Ansätzen:

- Ansatz A (Ausgangsbasis: Daten des Robert Koch-Instituts [RKI])
- Ansatz B (Ausgangsbasis: Daten der GUV)

Als Ausgangsbasis beider Populationen zieht der pU jeweils Daten aus dem Jahr 2017 heran. Er begründet die Jahresauswahl u. a. mit der Dauer bis zur 1. versicherungsrechtlichen Entscheidung im Zuge des Anerkennungsverfahrens für eine Berufskrankheit sowie der Verpflichtung aller Bundesländer, die Daten der Landeskrebsregister jährlich an das RKI zu übermitteln.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GUV: gesetzliche Unfallversicherung; RKI: Robert Koch-Institut

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ansatz A (Ausgangsbasis: Daten des RKI)

Schritt A1: Inzidenz des malignen Mesothelioms in Deutschland im Jahr 2017

Als Ausgangsbasis zieht der pU eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI zum Datenstand vom 16.03.2021 heran [25]. Dieser entnimmt er eine Inzidenz des malignen Mesothelioms (Diagnosecode C45 „Bösartige Neubildung: Mesotheliom“ gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) von 1575 neu erkrankten Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen in Deutschland für das Jahr 2017 (davon männlich: 1298; weiblich: 277) [25].

Schritt A2: Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom

Der pU zieht eine Publikation von Lehnert et al. aus dem Jahr 2017 heran, die über Daten von Patientinnen und Patienten mit malignem Mesotheliom und einem Diagnosezeitraum von 2009 bis 2013 in Deutschland berichtet [26]. Die epidemiologische Auswertung basiert auf Daten des ZfKD und umfasst insgesamt 7547 inzidente Fälle. Basierend auf den Angaben der Publikation berechnet der pU einen Anteil an Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom (C45.0) von 90,8 % (davon männlich: 93 %; weiblich: 82,3 %). Dieser Anteilswert weicht geringfügig von den Angaben der Publikation (88,8 %) [26] ab, da der pU bei seiner Berechnung Fälle mit einem nicht näher bezeichneten Mesotheliom (C45.9) nicht berücksichtigt.

Der pU multipliziert je Geschlecht die ausgewiesenen Anteilswerte mit den Angaben aus Schritt A1 und bildet anschließend die Summe über beide Geschlechter hinweg.

Schritt A3: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom

Der pU veranschlagt in diesem Schritt einen Anteilswert von 96,1 %, den er anhand eines Posterbeitrags von Baas et al. aus dem Jahr 2020 [27] ermittelt. Dabei handelt es sich um eine Auswertung einer retrospektiven Kohortenstudie unter Verwendung von Daten aller neu diagnostizierten Erwachsenen in England mit Mesotheliom (ICD-10-Codes C45.0 bis C45.9) und einem Diagnosezeitraum von 2013 bis 2017. Der Beobachtungszeitraum dauerte bis März 2018. Dem Posterbeitrag lassen sich Angaben zur Initialtherapie von 9453 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entnehmen. Die Initialtherapie ist in der Studie definiert als die 1. erhaltene Behandlung nach Diagnose und jede damit verbundene Behandlung innerhalb eines vordefinierten Zeitraums nach dieser 1. Behandlung.

Um den Anteil derjenigen mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom zu bestimmen, zieht der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten heran, deren Initialtherapie keine Operation enthielt (n = 8840). Hinzu addiert er 40 % der 613 in Initialtherapie resezierten Patientinnen und Patienten, die während des Beobachtungszeitraums progredierte – und somit in ein nicht resezierbares Stadium fortgeschritten sind – und eine systemische Therapie erhielten (n = 245). Das Ergebnis (n = 9085) wendet der pU anschließend auf die ursprünglich

9453 Patientinnen und Patienten an und berechnet so einen Anteilswert von 96,1 %, den er mit dem Ergebnis aus Schritt A2 multipliziert.

Schritt A4: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie

Der pU zieht erneut den Posterbeitrag von Baas et al. [27] heran. Neben Angaben zur Initialtherapie liegen hier auch Auswertungen zur Erstlinientherapie vor. Der Beginn der Erstlinientherapie ist dabei definiert als die 1. systemische Therapie bei nicht resezierten Patientinnen und Patienten oder die 1. nachfolgende systemische Therapie bei bereits resezierten Patientinnen und Patienten.

Von den in Initialtherapie nicht resezierten Patientinnen und Patienten (n = 8840) erhielten 3159 (35,7 %) eine Erstlinientherapie [27]. Der pU berücksichtigt darüber hinaus diejenigen, die in Initialtherapie reseziert wurden und anschließend progredierte (n = 245) und bestimmt so einen Anteil der Erstlinientherapie in Höhe von 37,5 %.

Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt A3 und ermittelt so eine Anzahl von 517 Patientinnen und Patienten (Ergebnis Ansatz A).

Ansatz B (Ausgangsbasis: Daten der GUV)

Schritt B1: Patientinnen und Patienten mit anerkannter Berufskrankheit 4105 in Deutschland im Jahr 2017

Die Berufskrankheitsnummer 4105 fasst die durch Asbest verursachten Mesotheliome des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards zusammen [28].

Der pU zieht 2 Quellen heran, die insbesondere Auswertungen zu Unfällen und Berufskrankheiten folgender Unfallversicherungsträger enthalten:

- eine Publikation der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e. V. (DGUV) [28], die Daten der gewerblichen Berufsgenossenschaften und Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand aufweist, und
- eine Auswertung der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) [29]

Den Quellen entnimmt der pU für das Jahr 2017 eine Anzahl von 961 [28] bzw. 6 [29] Fällen mit anerkannter Berufskrankheit 4105.

Als anerkannte Berufskrankheit werden dabei diejenigen Fälle unter den Anzeigen auf Verdacht einer Berufskrankheit bezeichnet, bei denen sich im Feststellungsverfahren bestätigt hat, dass tatsächlich eine Berufskrankheit vorliegt [28]. Der pU erläutert, dass ihm keine Kenntnisse darüber vorliegen, wie viele der Fälle mit Berufskrankheit 4105 aufgrund einer Folgeentscheidung nach Ablehnung anerkannt wurden und ob diese nachgerückten anerkannten Fälle dann regelhaft noch in der entsprechenden Statistik des gleichen Jahres enthalten sind. Er

nimmt an, dass sich die Anzahl dieser nachgerückten Fälle über die Jahre hinweg in der Statistik der anerkannten Berufskrankheit 4105 nivelliert.

Als Ausgangsbasis für die Berechnung der Population in Ansatz B gibt der pU unter Summierung der oben genannten Angaben eine Anzahl von 967 Patientinnen und Patienten mit anerkannter Berufskrankheit 4105 an.

Schritt B2: Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom

Der pU zitiert eine weitere Publikation der DGUV [30], die die beruflich verursachten Krebserkrankungen, die in den Jahren 1978 bis 2010 von den gewerblichen Berufsgenossenschaften als Berufskrankheit anerkannt wurden, darstellt. Einer spezifisch zur Berufskrankheit 4105 vorgenommenen Auswertung ist zu entnehmen, dass von den insgesamt 15 192 im Betrachtungszeitraum anerkannten Krebserkrankungen 14 693 Fälle (96,7 %) die Diagnose Pleuramesotheliom aufweisen.

Der pU multipliziert den angegebenen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt B1.

Schritt B3: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom

Den Angaben des pU zufolge liegen für Patientinnen und Patienten mit einer Berufskrankheit Pleuramesotheliom keine Auswertungen bezüglich des Anteils der Nichtresezierbarkeit vor. Er veranschlagt deshalb den Anteilswert (96,1 %) aus Schritt A3 unter der Annahme, dass sich die Populationen der Ansätze A und B diesbezüglich nicht unterscheiden.

Schritt B4: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie

Unter Nennung selbiger Begründung wie im vorigen Schritt veranschlagt der pU den Anteilswert (37,5 %) in Erstlinientherapie aus Schritt A4.

Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt B3 und ermittelt so eine Anzahl von 337 Patientinnen und Patienten (Ergebnis Ansatz B).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten von Schritt A4, deren Erkrankung nicht als Berufskrankheit 4105 anerkannt ist

In diesem Schritt werden die 2 vom pU gebildeten Populationen der Ansätze A und B verknüpft. Dafür subtrahiert der pU die Patientenzahl in Ansatz B (n = 337) von der Patientenzahl in Ansatz A (n = 517) und ermittelt so eine Anzahl von 180 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,8 % [31,32] ermittelt der pU eine Anzahl von 158 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Jedoch führt eine vom pU herangezogene Quelle zu Unsicherheit. Maßgebliche Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu den Schritten A3, A4 sowie B3 und B4: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom (in Erstlinientherapie)

Die vom pU herangezogene Auswertung berücksichtigt Daten von Erwachsenen in England mit den ICD-10-Codes C45.0 bis C45.9 [27], sodass keine Einschränkung auf ausschließlich maligne Pleuramesotheliome (C45.0) vorliegt. Es ist unklar, ob sich der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom vom entsprechenden Anteilswert unter Einbezug aller malignen Mesotheliome unterscheidet.

Zudem repräsentiert der vom pU ermittelte Anteilswert diejenigen Patientinnen und Patienten, die in der Studie tatsächlich nicht reseziert wurden. Den Angaben des Posterbeitrags zufolge schien die Entscheidung der Initialtherapie abhängig von Alter, ECOG-PS und Histologie der Patientin bzw. des Patienten zu sein. Jedoch ist unklar, inwieweit dabei auch individuelle Arzt- und / oder Patientenpräferenzen eine Rolle spielen und somit der Anteilswert der prinzipiellen Nichtresezierbarkeit abweicht.

Der Anteilswert der Progression unter den als Initialtherapie resezierten Patientinnen und Patienten (40 %) [27] ist außerdem abhängig von der Nachbeobachtungszeit ab Resektion und kann entsprechend – bei längerer Beobachtungszeit (hier: bis März 2018) – höher ausfallen.

Hinsichtlich des Anteilswerts des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms in Erstlinientherapie (37,5 %) ist anzumerken, dass der in der Studie analysierte Therapielinien-Algorithmus ausschließlich Regime mit systemischen Therapien berücksichtigt [27]. Weiterhin wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die tatsächlich eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben. Es ist jedoch anzumerken, dass als Obergrenze grundsätzlich auch für weitere Patientinnen und Patienten eine systemische Erstlinientherapie infrage kommen kann.

Gesamtbewertung

Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Basierend auf einer Latenzzeit von im Mittel 30 bis 50 Jahren und dem deutlichen Rückgang des Asbestverbrauchs seit dem Jahr 1980 in Deutschland geht der pU davon aus, dass die Spitze der Neuerkrankungen an malignen Pleuramesotheliomen bereits erreicht wurde und mit einem weiteren Anstieg nicht zu rechnen ist.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch wird die Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorphistologie und Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorphistologie unterteilt. Zu den Anteilen dieser Subgruppen macht der pU im Rahmen der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation keine Angaben.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 N, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 N (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der pU führt folgende Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie auf:

- Pemetrexed + Cisplatin
- Pemetrexed + Cisplatin + Bevacizumab
- Pemetrexed + Carboplatin

Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Es werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich die Angaben des pU zu Pemetrexed + Cisplatin bewertet. Die übrigen Kombinationstherapien werden in der Bewertung nicht berücksichtigt, da diese in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [9-11].

Der pU legt für alle Wirkstoffe rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Für Pemetrexed + Cisplatin ist dies nachvollziehbar, da in der Fachinformation von Pemetrexed [11] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist. Für Nivolumab + Ipilimumab ist zu beachten, dass den Fachinformationen [9,10] eine Behandlungsdauer von bis zu 24 Monaten zu

entnehmen ist, sodass sich die Angaben des pU maximal auf das gesamte 1. und 2. Behandlungsjahr beziehen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [9-11].

Der Verbrauch von Ipilimumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der Verbrauch von Pemetrexed und Cisplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [33] sowie ggf. die Du Bois-Formel zugrunde (77 kg; 1,90 m² KOF).

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab, Ipilimumab, Pemetrexed und Cisplatin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an.

Für Pemetrexed berücksichtigt der pU Kosten für eine Prämedikation mit Dexamethason, Folsäure und Vitamin B12. Bei Veranschlagung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags von Dexamethason ergeben sich geringfügig niedrigere Kosten. Für Vitamin B12 steht eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung, für die forcierte Diurese sowie für die tonschwellenaudiometrische Untersuchung. Darüber hinaus beziffert der pU zusätzliche Kosten für eine antiemetische Begleitmedikation. Zu diesem Zweck verweist der pU auf die Fachinformation eines Präparats für Cisplatin [34], auf die deutsche S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten [35] sowie auf einen Beschluss des G-BA zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant aus dem Jahr 2017 [36,37]. Anhand dieser Quellen wählt der pU das seinen Angaben nach günstigste antiemetische Schema bestehend aus Aprepitant, Granisetron und Dexamethason. Für das vom pU herangezogene Präparat für Dexamethason ergeben sich bei Veranschlagung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags geringfügig niedrigere Kosten.

Für alle Wirkstoffe können (zusätzliche) Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder für die Infusionstherapie, die der pU nicht darstellt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4. Sie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sowie – ausschließlich Pemetrexed + Cisplatin betreffend – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Nivolumab + Ipilimumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 144 883,88 € pro Patientin bzw. Patient. Die von ihm ausgewiesenen Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Aufgrund der Behandlungsdauer von bis zu 24 Monaten [9,10] beziehen sich die Angaben des pU maximal auf das gesamte 1. und 2. Behandlungsjahr (siehe Abschnitt 3.2.1). Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für Pemetrexed + Cisplatin berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 81 454,33 € bis 81 769,41 € pro Patientin bzw. Patient. Die von ihm ausgewiesenen Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab + Ipilimumab derzeit nicht möglich ist und begründet dies mit einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen. Für die zu bewertende Kombinationstherapie diskutiert der pU dafür u. a. Therapieabbrüche, Kontraindikationen gemäß den Fachinformationen [9,10] sowie Patientenpräferenzen und den Versorgungskontext. Der pU erläutert, dass die Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet zu einem bedeutsamen Anteil stationär stattfindet. Insgesamt geht der pU davon aus, dass die Anzahl derjenigen, die im Versorgungsalltag Nivolumab + Ipilimumab erhalten werden, geringer sein wird als die geschätzte Patientenzahl in der Zielpopulation.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: 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 Kombinations-therapien 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	158	Die Angabe liegt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung – unter Berücksichtigung von Unsicherheiten bei der Ermittlung der Anteilswerte des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms in Erstlinientherapie. Diese Unsicherheiten sind u. a.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Einschränkung auf ausschließlich maligne Pleuramesotheliome ▪ ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht reseziert wurden.
	Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorphistologie	k. A.	Zu den Anteilen dieser Subgruppen macht der pU im Rahmen der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation keine Angaben.
	Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorphistologie	k. A.	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	143 030,78	0	1853,10	144 883,88	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
zweckmäßige Vergleichstherapie ^b						
Pemetrexed + Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	76 876,51	1759,02– 2074,10	2818,80	81 454,33– 81 769,41	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
+ Cisplatin + Bevacizumab		103 027,55	647,39– 783,14	2207,40	105 882,34– 106 018,09	Die Bewertung der Angaben entfällt (siehe Abschnitt 3.2).
+ Carboplatin		81 752,51	133,38– 180,90	2818,80	84 704,69– 84 752,21	
<p>a. Angaben des pU b. Therapie nach ärztlicher Maßgabe GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Ipilimumab, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit aktiven (unbehandelten) Hirnmetastasen, Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, Patienten mit einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. Bristol-Myers Squibb (BMS) setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wird.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab + Ipilimumab; A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination with Ipilimumab versus Pemetrexed with Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma; Study CA209743; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
4. Bristol-Myers Squibb. Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients (CheckMate743) [online]. 2021 [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899299>.
5. Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in combination with Ipilimumab versus Pemetrexed with Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in unresectable Pleural Mesothelioma [online]. [Zugriff: 13.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001859-43.
6. Bristol-Myers Squibb. Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients (CheckMate743); Study Results; NCT02899299 [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02899299>.
7. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10272): 375-386. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32714-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32714-8).
8. European Medicines Agency. Yervoy; Opdivo; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-emea/h/c/ws1881-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Bristol-Myers Squibb. YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Lilly. Alimta [online]. 2020 [Zugriff: 09.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 20.04.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf.
13. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2020; 55(6). <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.00953-2019>.
14. Baas P, Fennell D, Kerr KM et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v31-39. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv199>.
15. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2018; 73(Suppl 1): i1-i30. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211321>.
16. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(13): 1343-1373. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.76.6394>.
17. Castagneto B, Botta M, Aitini E et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008; 19: 370-373. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm501>.
18. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 99: 51. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604442>.
19. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II Study of Pemetrexed Plus Carboplatin in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1443-1448. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.04.3190>.
20. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N et al. Carboplatin Plus Pemetrexed as First-line Treatment of Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: A Phase II Study. *Clin Lung Cancer* 2010; 11: 30-35. <https://dx.doi.org/10.3816/CLC.2010.n.005>.
21. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA et al. Pemetrexed Plus Cisplatin or Pemetrexed Plus Carboplatin for Chemo-naïve Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756-763. <https://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31817c73d6>.
22. Kerrigan K. Real World Survival Outcomes of Patients with Malignant Pleural Mesothelioma by Physician's Choice of First line Platinum Chemotherapy. Abstract 2020 World Conference on Lung Cancer 2020.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
24. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten [online]. 2020 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-0381_S2k_Diagnostik_und_Begutachtung_asbestbedingter_Berufskrankheiten_2021-01.pdf.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 16.03.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
26. Lehnert M, Kraywinkel K, Heinze E et al. Incidence of malignant mesothelioma in Germany 2009-2013. *Cancer Causes Control* 2017; 28: 97-105. <https://dx.doi.org/10.1007/s10552-016-0838-y>.
27. Baas P, Daumont MJ, Lacoïn L et al. Treatment patterns and outcomes in malignant pleural mesothelioma in England: a nationwide CAS registry analysis from the I-O Optimise initiative. Poster 1909P. Presented at the ESMO Virtual Congress 2020: September 19–21 2020.
28. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. DGUV-Statistiken für die Praxis 2018. Aktuelle Zahlen und Zeitreihen der gewerblichen Berufsgenossenschaften und Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand [online]. 2019 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3673>.
29. Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau. Unfallversicherung. Geschäftsergebnisse UG1 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 07.05.2021]. URL: https://cdn.svlfg.de/fiona8-blobs/public/svlfgonpremiseproduction/3f455fe7e9c1a107/a7b70e763936/UG1L2017_pdf.pdf.
30. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. Dokumentation des Berufskrankheiten-Geschehens in Deutschland. Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2010 anerkannten Berufskrankheiten [online]. 2012 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/2562>.
31. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 14. April 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.

32. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011) [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:39194774D>.
33. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
34. Hikma Farmacêutica. Cisplatin-Lösung Ribosepharm. Stand: Dezember 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 04.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
35. Leitlinienprogramm Onkologie. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL [online]. 2020 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant. Vom 17. November 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant. Vom 17. November 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(pleura OR pleural OR mesothelioma) AND (nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pleura* OR mesothelioma*) AND (nivolumab* OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
nivolumab AND pleura* OR bms-936558 AND pleura* OR bms 936558 AND pleura* OR bms936558 AND pleura* OR mdx-1106 AND pleura* OR mdx 1106 AND pleura* OR mdx1106 AND pleura* OR ono-4538 AND pleura* OR ono 4538 AND pleura* OR ono4538 AND pleura* OR nivolumab AND mesothelioma* OR bms-936558 AND mesothelioma* OR bms 936558 AND mesothelioma* OR bms936558 AND mesothelioma* OR mdx-1106 AND mesothelioma* OR mdx 1106 AND mesothelioma* OR mdx1106 AND mesothelioma* OR ono-4538 AND mesothelioma* OR ono 4538 AND mesothelioma* OR ono4538 AND mesothelioma*

Anhang B Folgetherapien

Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Regime Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Pemetrexed + Platinkomponente ^a N = 302
CA209-743		
Gesamt	145 (47,9)	136 (45,0)
Nachfolgende Strahlentherapie	23 (7,6)	28 (9,3)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	1 (0,3)	3 (1,0)
Nachfolgende systemische Therapie	134 (44,2)	123 (40,7)
Immuntherapie	10 (3,3)	61 (20,2)
Anti-PD-1	9 (3,0)	59 (19,5)
Anti-PD-1 ^c	0 (0)	1 (0,3)
Nivolumab	7 (2,3)	41 (13,6)
Pembrolizumab	2 (0,7)	17 (5,6)
Anti-PD-L1	0 (0)	2 (0,7)
Atezolizumab	0 (0)	1 (0,3)
Avelumab	0 (0)	1 (0,3)
Anti-CTLA-4	2 (0,7)	3 (1,0)
Ipilimumab	2 (0,7)	3 (1,0)
Andere Immuntherapie	1 (0,3)	1 (0,3)
Epacadostat	0 (0)	1 (0,3)
Rituximab	1 (0,3)	0 (0)
Zielgerichtete Therapie	20 (6,6)	10 (3,3)
VEGFR-Inhibitoren	20 (6,6)	8 (2,6)
Bevacizumab	20 (6,6)	8 (2,6)
Andere zielgerichtete Therapien	0 (0)	2 (0,7)
Nintedanib	0 (0)	2 (0,7)
Experimentelle Wirkstoffe	2 (0,7)	12 (4,0)
ABBV-428	0 (0)	1 (0,3)
Anti-ICOS Agonist Antikörper ^c	0 (0)	1 (0,3)
Celecoxib	0 (0)	1 (0,3)
CRS 207	0 (0)	1 (0,3)
Elemene	1 (0,3)	0 (0)
Kräuter ^c	0 (0)	1 (0,3)
INCB001158	0 (0)	1 (0,3)
Antineoplastisches Arzneimittel in Prüfung ^c	0 (0)	2 (0,7)
MK-2118	0 (0)	1 (0,3)
Platin ^c	1 (0,3)	0 (0)
Rad-Interferon	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Regime Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Pemetrexed + Platinkomponente ^a N = 302
	Ramucirumab/Placebo	0 (0)
RIMO-301	0 (0)	1 (0,3)
Chemotherapie	131 (43,2)	95 (31,5)
Antineoplastischer Wirkstoff ^c	2 (0,7)	0 (0)
Carboplatin	89 (29,4)	39 (12,9)
Carboplatin/Pemetrexed	1 (0,3)	0 (0)
Cisplatin	40 (13,2)	8 (2,6)
Dicant/Pyrdx	0 (0)	1 (0,3)
Docetaxel	1 (0,3)	1 (0,3)
Doxorubicin	2 (0,7)	1 (0,3)
Gemcitabine	25 (8,3)	45 (14,9)
Gimeracil/Oteracil/Tegafur	0 (0)	1 (0,3)
Irinotecan	0 (0)	2 (0,7)
Methotrexat	1 (0,3)	2 (0,7)
Paclitaxel	0 (0)	2 (0,7)
Pemetrexed	121 (39,9)	48 (15,9)
Pevonedistat	0 (0)	2 (0,7)
Raltitrexed	1 (0,3)	0 (0)
Topotecan	0 (0)	1 (0,3)
Vinorelbin	15 (5,0)	25 (8,3)
Nicht zugeordnet	2 (0,7)	1 (0,3)
Valproat	2 (0,7)	1 (0,3)

a. Cisplatin oder Carboplatin
 b. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die ITT-Population.
 c. nicht näher spezifiziert

CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; ICOS: induzierbarer T-Zellen-kostimulierender Rezeptor; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor

Anhang C Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ergänzende Darstellung)

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
 Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Platinkomponente ^a		Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-743					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^c)					
7 Punkte	303	18,89 [16,33; 25,82] 115 (38,0)	302	12,68 [9,95; 15,01] 134 (44,4)	0,67 [0,52; 0,86]; 0,002
10 Punkte	303	20,14 [18,04; 26,09] 107 (35,3)	302	12,85 [10,32; 15,70] 130 (43,0)	0,63 [0,49; 0,82]; < 0,001
a. Cisplatin oder Carboplatin b. Cox-Modell, adjustiert nach Baselinewert c. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um die Responseschwelle ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

Anhang D Kaplan-Meier-Kurven

D.1 Endpunkt Gesamtüberleben

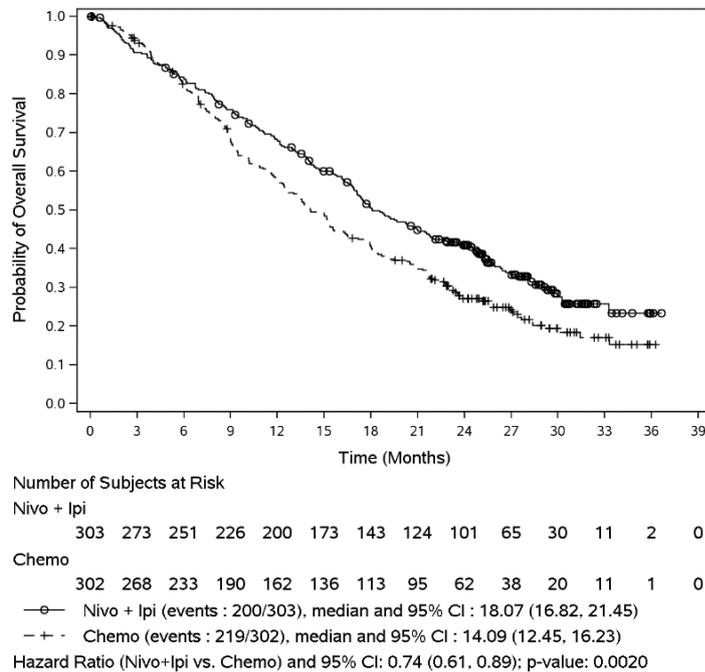


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020)

D.2 Endpunkt SUEs

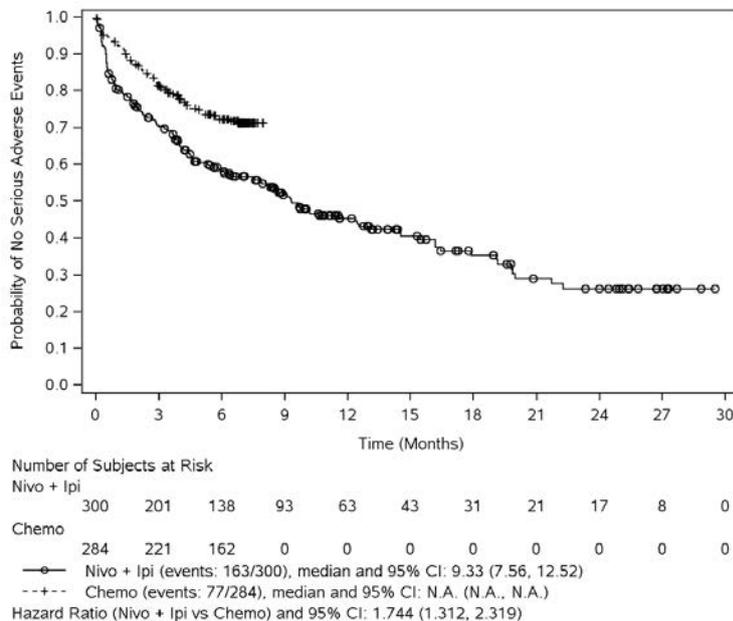


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020)

D.3 Endpunkt schwere UEs

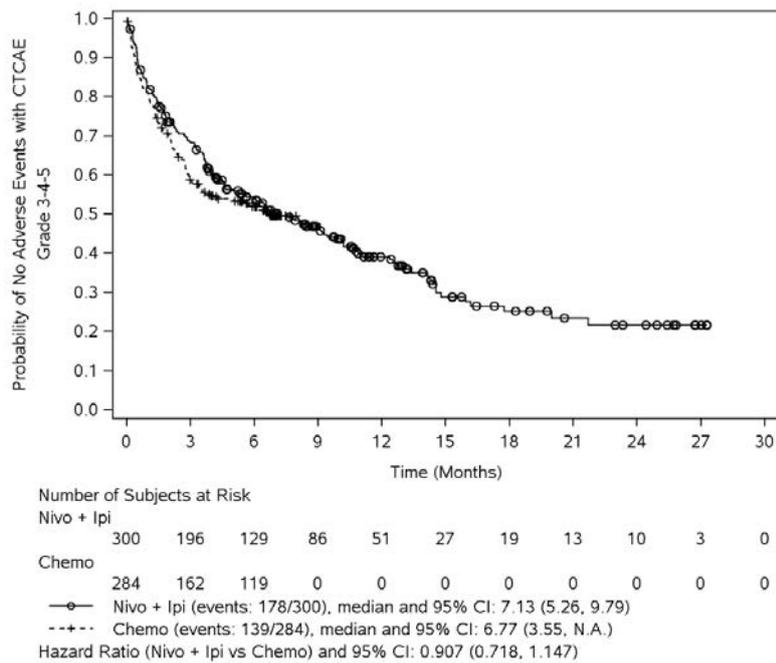


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020)

D.4 Endpunkt Abbruch wegen UEs

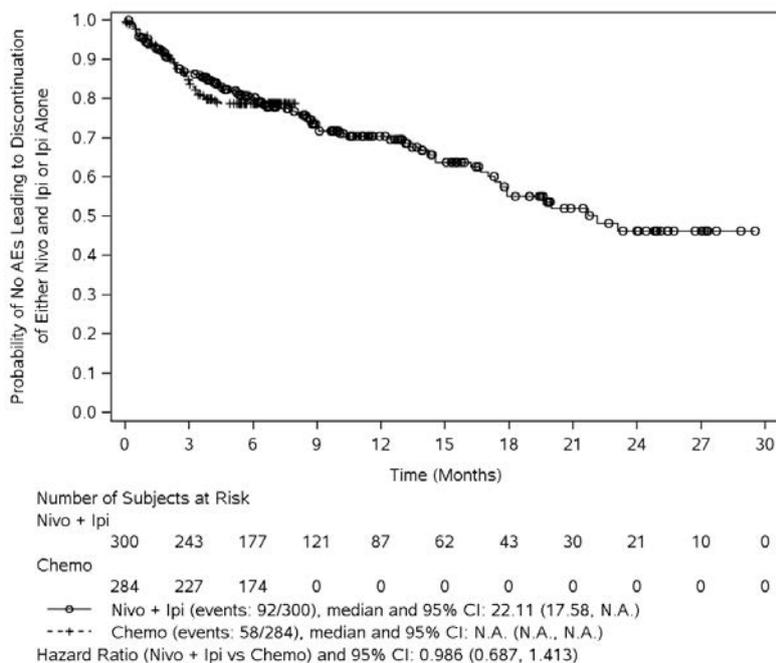


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020)

Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 0,5 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Pemetrexed + Platinkomponente ^b N = 284
CA209-743		
Gesamtrate UEs^d	299 (99,7)	279 (98,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	212 (70,7)	192 (67,6)
Ermüdung	90 (30,0)	78 (27,5)
Fieber	57 (19,0)	17 (6,0)
Asthenie	52 (17,3)	58 (20,4)
Oedem peripher	47 (15,7)	19 (6,7)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	40 (13,3)	17 (6,0)
Brustkorbschmerz	23 (7,7)	25 (8,8)
Schmerz	19 (6,3)	12 (4,2)
Schuettelfrost	13 (4,3)	0 (0)
Grippeähnliche Erkrankung	11 (3,7)	3 (1,1)
Unwohlsein	10 (3,3)	20 (7,0)
Schleimhautentzündung	9 (3,0)	15 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	190 (63,3)	191 (67,3)
Diarrhoe	98 (32,7)	34 (12,0)
Uebelkeit	76 (25,3)	124 (43,7)
Obstipation	57 (19,0)	86 (30,3)
Erbrechen	48 (16,0)	55 (19,4)
Abdominalschmerz	33 (11,0)	13 (4,6)
Schmerzen Oberbauch	13 (4,3)	14 (4,9)
Mundtrockenheit	13 (4,3)	4 (1,4)
Bauch aufgetrieben	10 (3,3)	4 (1,4)
Kolitis	10 (3,3)	2 (0,7)
Stomatitis	7 (2,3)	11 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	173 (57,7)	115 (40,5)
Dyspnoe	80 (26,7)	47 (16,5)
Husten	65 (21,7)	25 (8,8)
Pleuraerguss	19 (6,3)	6 (2,1)
Pneumonitis	18 (6,0)	1 (0,4)
Husten mit Auswurf	13 (4,3)	3 (1,1)
Lungenembolie	10 (3,3)	4 (1,4)
Epistaxis	7 (2,3)	14 (4,9)
Schluckauf	2 (0,7)	17 (6,0)
Rhinorrhoe	2 (0,7)	12 (4,2)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Pemetrexed + Platinkomponente ^b N = 284
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	155 (51,7)	67 (23,6)
Pruritus	62 (20,7)	5 (1,8)
Ausschlag	60 (20,0)	21 (7,4)
Ausschlag makulo-papuloes	19 (6,3)	5 (1,8)
Trockene Haut	16 (5,3)	7 (2,5)
Erythem	12 (4,0)	8 (2,8)
Alopezie	3 (1,0)	10 (3,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	138 (46,0)	78 (27,5)
Pneumonie	22 (7,3)	9 (3,2)
Nasopharyngitis	32 (7,0)	8 (2,8)
Bronchitis	14 (4,7)	4 (1,4)
Grippe	14 (4,7)	3 (1,1)
Infektion der oberen Atemwege	13 (4,3)	9 (3,2)
Infektion der unteren Atemwege	11 (3,7)	4 (1,4)
Harnwegsinfektion	11 (3,7)	4 (1,4)
Konjunktivitis	8 (2,7)	11 (3,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	125 (41,7)	116 (40,8)
Appetit vermindert	72 (24,0)	75 (26,4)
Hyponatriaemie	19 (6,3)	13 (4,6)
Hypalbuminaemie	18 (6,0)	11 (3,9)
Hyperkaliaemie	12 (4,0)	7 (2,5)
Hyperglykaemie	11 (3,7)	12 (4,2)
Hypokaliaemie	10 (3,3)	5 (1,8)
Hypomagnesiaemie	4 (1,3)	12 (4,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	118 (39,3)	47 (16,5)
Arthralgie	41 (13,7)	5 (1,8)
Myalgie	24 (8,0)	7 (2,5)
Rueckenschmerzen	21 (7,0)	14 (4,9)
Schmerz in einer Extremitaet	19 (6,3)	9 (3,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	16 (5,3)	6 (2,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	14 (4,7)	6 (2,1)
Untersuchungen	107 (35,7)	71 (25,0)
Kreatinin im Blut erhoecht	27 (9,0)	18 (6,3)
Lipase erhoecht	27 (9,0)	4 (1,4)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Pemetrexed + Platinkomponente ^b N = 284
Amylase erhöht	24 (8,0)	4 (1,4)
Alaninaminotransferase erhöht	22 (7,3)	4 (1,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18 (6,0)	3 (1,1)
Gewicht erniedrigt	17 (5,7)	23 (8,1)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (5,3)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	92 (30,7)	70 (24,6)
Kopfschmerzen	24 (8,0)	12 (4,2)
Schwindelgefühl	16 (5,3)	10 (3,5)
Dysgeusie	15 (5,0)	22 (7,7)
Periphere Neuropathie	3 (1,0)	15 (5,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66 (22,0)	170 (59,9)
Anaemie	44 (14,7)	120 (42,3)
Neutropenie	6 (2,0)	79 (27,8)
Thrombozytopenie	5 (1,7)	32 (11,3)
Leukopenie	0 (0)	25 (8,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	62 (20,7)	48 (16,9)
Progression einer boesartigen Neubildung	52 (17,3)	41 (14,4)
Endokrine Erkrankungen	58 (19,3)	7 (2,5)
Hypothyreose	38 (12,7)	3 (1,1)
Hyperthyroidismus	12 (4,0)	2 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	55 (18,3)	42 (14,8)
Schlaflosigkeit	28 (9,3)	16 (5,6)
Angst	15 (5,0)	9 (3,2)
Depression	10 (3,3)	5 (1,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	51 (17,0)	13 (4,6)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	25 (8,3)	2 (0,7)
Herzerkrankungen	42 (14,0)	16 (5,6)
Vorhofflimmern	10 (3,3)	4 (1,4)
Gefaesserkrankungen	40 (13,3)	23 (8,1)
Hypertonie	15 (5,0)	8 (2,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	39 (13,0)	5 (1,8)
Leberfunktion anomal	11 (3,7)	2 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	35 (11,7)	22 (7,7)
Akute Nierenschädigung	10 (3,3)	5 (1,8)
Augenerkrankungen	32 (10,7)	45 (15,8)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Pemetrexed + Platinkomponente ^b N = 284
Traenensekretion verstaerkt	1 (0,3)	19 (6,7)
Erkrankungen des Immunsystems	18 (6,0)	9 (3,2)
Ueberempfindlichkeit	11 (5,7)	5 (1,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (5,7)	17 (6,0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten
 b. Cisplatin oder Carboplatin
 c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 d. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Pemetrexed + Platinkomponente ^b N = 284
CA209-743		
Gesamtrate SUEs^d	187 (62,3)	105 (37,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	56 (18,7)	44 (15,5)
Progression einer boesartigen Neubildung	51 (17,0)	41 (14,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (14,3)	20 (7,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	36 (12,0)	14 (4,9)
Pneumonie	14 (4,7)	6 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (10,7)	12 (4,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (10,3)	19 (6,7)
Fieber	16 (5,3)	4 (1,4)
Herzerkrankungen	19 (6,3)	5 (1,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	19 (6,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (6,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (4,3)	3 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (4,0)	3 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	11 (3,7)	8 (2,8)
Endokrine Erkrankungen	10 (3,3)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (2,3)	16 (5,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Cisplatin oder Carboplatin c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen d. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Pemetrexed + Platinkomponente ^b N = 284
CA209-743		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^d	200 (66,7)	158 (55,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	52 (17,3)	42 (14,8)
Progression einer boesartigen Neubildung	48 (16,0)	40 (14,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (11,7)	24 (8,5)
Dyspnoe	9 (3,0)	13 (4,6)
Untersuchungen	34 (11,3)	10 (3,5)
Lipase erhoeht	17 (5,7)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (10,7)	24 (8,5)
Diarrhoe	12 (4,0)	2 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (10,7)	35 (12,3)
Asthenie	4 (1,3)	13 (4,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	29 (9,7)	14 (4,9)
Pneumonie	10 (3,3)	6 (2,1)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	27 (9,0)	24 (8,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (7,0)	86 (30,3)
Anaemie	10 (3,3)	39 (3,7)
Neutropenie	4 (1,3)	45 (15,8)
Thrombozytopenie	4 (1,3)	11 (3,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (6,7)	0 (0)
Herzerkrankungen	18 (6,0)	6 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (5,0)	3 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (4,7)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (4,3)	2 (0,7)
Gefaesserkrankungen	13 (4,3)	2 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (3,3)	3 (1,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Cisplatin oder Carboplatin c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen d. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurueckzufuehren sind. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwueschtes Ereignis		

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Pemetrexed + Platinkomponente ^b N = 284
CA209-743		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^d	98 (32,7)	61 (21,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (6,0)	10 (3,5)
Kolitis	7 (2,3)	1 (0,4)
Diarrhoe	7 (2,3)	0 (0)
Pankreatitis	2 (0,7)	0 (0)
Uebelkeit	0 (0)	5 (1,8)
Erbrechen	0 (0)	3 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (5,3)	0 (0)
Leberfunktion anomal	4 (1,3)	0 (0)
Hepatitis	3 (1,0)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis	3 (1,0)	0 (0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	2 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (4,0)	1 (0,4)
Pneumonitis	7 (2,3)	0 (0)
Dyspnoe	2 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (2,3)	2 (0,7)
Akute Nierenschädigung	3 (1,0)	1 (0,4)
Untersuchungen	6 (2,0)	3 (1,1)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (1,0)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,7)	2 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (2,0)	1 (0,4)
Arthralgie	2 (0,7)	0 (0)
Myositis	2 (0,7)	0 (0)
Herzerkrankungen	5 (1,7)	2 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,7)	13 (4,6)
Ermüdung	2 (0,7)	5 (1,8)
Asthenie	0 (0)	6 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,7)	3 (1,1)
Sepsis	1 (0,3)	2 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,7)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	5 (1,7)	0 (0)

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Pemetrexed + Platinkomponente ^b N = 284
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (1,7)	3 (1,1)
Progression einer boesartigen Neubildung	4 (1,3)	3 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,7)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,3)	24 (8,5)
Anaemie	1 (0,3)	13 (4,6)
Neutropenie	1 (0,3)	5 (1,8)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	5 (1,8)
Endokrine Erkrankungen	3 (1,0)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	2 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,7)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	2 (0,7)	1 (0,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	4 (1,4)
Hypakusis	0 (0)	3 (1,1)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 0,5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. Cisplatin oder Carboplatin
 c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 d. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, C. F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?