

I 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 (in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko	Patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) und ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der pU erachtet zunächst in Übereinstimmung mit dem G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer neoadjuvanten systemischen Chemotherapie oder einer simultanen Strahlenchemotherapie und unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion als zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei der Benennung einzelner Therapieregime im Rahmen der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie sowie der simultanen Strahlenchemotherapie weicht der pU allerdings von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber 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.

Ergebnisse

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT CheckMate 816. Diese Studie ist eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung des NSCLC.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im Stadium IB (Tumorgroße ≥ 4 cm), II oder IIIA, jeweils gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), eingeschlossen. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten zu Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen. Patientinnen und Patienten mit bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokation sowie mit vorangegangener Chemotherapie oder anderer Krebstherapie in einem frühen NSCLC-Stadium wurden von der Studie ausgeschlossen. Für einen Studieneinschluss musste eine Bestimmung der Tumorzell-PD-L1-Expression erfolgen.

Das Original-Studienprotokoll sah eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 in folgende 2 Behandlungsarme vor: Nivolumab + Ipilimumab (Arm A) vs. platinbasierte Chemotherapie (Arm B). Mit überarbeitetem Protokoll 02 vom 06.07.2017 wurde ein 3. Behandlungsarm eingeführt (Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie, Arm C) und eine Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 vorgenommen. Mit einer weiteren Protokollüberarbeitung 03 vom 21.09.2018 wurde dann die Randomisierung in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm gestoppt und nur noch in die beiden verbliebenen Arme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen umfassen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die

zeitgleich in die Behandlungsarme B und C randomisiert wurden. Insgesamt wurden nach Initiierung des Behandlungsarms Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm C) jeweils 179 Patientinnen und Patienten zufällig den beiden Behandlungsarmen Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. platinbasierte Chemotherapie zugeteilt. Der pU legt im Dossier die Daten einer Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ (PD-L1-positive Population) vor. Diese Teilpopulation umfasst in beiden Armen jeweils 89 Patientinnen und Patienten.

Die Gabe von Nivolumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie im Interventionsarm waren Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) oder Carboplatin + Paclitaxel. Im Vergleichsarm hatte die Prüferärztin / der Prüferarzt zusätzlich zu den Optionen des Interventionsarm noch 2 weitere Therapieregime zur Auswahl: Cisplatin + Vinorelbin sowie Cisplatin + Docetaxel. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Cisplatin nicht geeignet war und die Gründe dafür dokumentiert wurden, Carboplatin anstelle von Cisplatin erhalten.

Die neoadjuvante Behandlung erfolgte im Interventions- und Vergleichsarm bis zu 3 Zyklen je 3 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes oder der Patientinnen und Patienten. Innerhalb von 6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Behandlung erfolgte bei Patientinnen und Patienten, die als operabel eingestuft wurden, eine operative Entfernung des Tumors. Eine anschließende optionale adjuvante Therapie, bestehend aus bis zu 4 Zyklen je 3 Wochen Chemotherapie und / oder Radiotherapie, lag im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes.

Primäre Endpunkte der Studie sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und die pathologische Komplettremission (pCR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegte Studie CheckMate 816 ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt worden ist. Dies wird nachfolgend erläutert.

Fehlende hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion festgelegt. Dabei soll die Prüferärztin / der Prüferarzt

zwischen einer neoadjuvanten systemischen Chemotherapie oder einer simultanen Strahlenchemotherapie die am besten geeignete Therapieoption patientenindividuell auswählen.

In der Studie CheckMate 816 haben alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine neoadjuvante systemische Chemotherapie erhalten, eine simultane Strahlenchemotherapie wurde in der Studie nicht angeboten. Gemäß Leitlinien stellt die simultane Strahlenchemotherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA eine gleichermaßen geeignete Therapieoption dar wie die neoadjuvante systemische Chemotherapie. Auch bei fortgeschrittenem Tumorstadium mit potenzieller R0-Resektabilität kann eine simultane Strahlenchemotherapie in Betracht kommen. Für Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor, die gemäß Angaben des pU in der Studie nicht eingeschlossen wurden, stellt die simultane Strahlenchemotherapie die Therapie der 1. Wahl dar und ist somit gegenüber der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie überlegen.

Die Gleichwertigkeit der beiden Therapieoptionen, neoadjuvante systemische Chemotherapie vs. simultane Strahlenchemotherapie, für einen Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie (z. B. im Stadium IIIA) ist keine ausreichende Begründung dafür, eine der beiden Optionen als die am besten geeignete Therapie anzusehen und ausschließlich diese in der Studie anzubieten. Bezüglich der Patientengruppe in Stadium IIIA, die ca. 60 % der PD-L1-positiven Population ausmacht, bleibt unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten die neoadjuvante systemische Chemotherapie die patientenindividuell beste Therapie darstellt.

Des Weiteren wird für Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor gemäß Leitlinien eine simultane Strahlenchemotherapie empfohlen. Da allerdings in den Einschlusskriterien der Studie die Resektabilität des Tumors vorausgesetzt wird, ist davon auszugehen, dass allenfalls nur sehr wenige Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor eingeschlossen wurden, da gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ein lokales, operatives Vorgehen bei vielen Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor nicht möglich ist.

Unabhängig davon ist auch die neoadjuvante systemische Therapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie gemäß Festlegung des G-BA für einen Großteil der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation nicht umgesetzt. Im Rahmen der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie konkretisiert der G-BA zwei Therapieregime als zweckmäßige Vergleichstherapie, Cisplatin + Vinorelbin und Cisplatin + Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium). Im Vergleichsarm der Studie CheckMate 816 konnte die Prüffärztin / der Prüfarzt aus 5 verschiedenen Therapieregimen auswählen: Cisplatin + Vinorelbin, Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom),

Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Somit ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nur für den Teil der Patientinnen und Patienten umgesetzt, die Cisplatin + Vinorelbin bekommen haben. Aus den Angaben in Modul 4 W geht nicht hervor, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten an der PD-L1-positiven Population (N = 89) ist. Jedoch ergibt sich aus Angaben im Studienbericht, dass im Vergleichsarm der gesamten Studienpopulation, die eine Behandlung erhalten hat (N = 176), 13 Patientinnen und Patienten Cisplatin + Vinorelbin erhalten haben. Somit beläuft sich der Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die gemäß den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt worden sind und Cisplatin + Vinorelbin erhalten haben, auf maximal 13 von 89 Patientinnen und Patienten. Eine Auswertung, die im Vergleichsarm ausschließlich diese Patientinnen und Patienten umfasst, legt der pU nicht vor und ist aus folgenden Gründen auch nicht sachgerecht: Der pU gibt in Modul 4 W an, dass die Auswahl der Platinkomponente vor der Randomisierung durch die Prüffärztin / den Prüfarzt erfolgte und die Gründe für die Auswahl dokumentiert wurden. Aus den Studienunterlagen sowie Modul 4 W geht allerdings nicht hervor, ob die Zuteilung zur Chemotherapie-Komponente (Gemcitabin, Pemetrexed, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin) vor oder nach der Randomisierung erfolgte. Eine Zuteilung zur Chemotherapie-Komponente vor der Randomisierung wäre möglich gewesen, indem beispielsweise für alle Patientinnen und Patienten vor Randomisierung festgelegt worden wäre, welche Chemotherapie sie im Falle der Zuteilung in den Vergleichsarm erhalten würden. Gemäß Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) wurde das Chemotherapieregime durch die Prüffärztin / den Prüfarzt jedoch erst nach der Randomisierung zugeteilt. Deshalb wäre ein Vergleich basierend auf allen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ des Interventionsarms nur mit den Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ des Kontrollarms, die eine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhalten haben, nicht sachgerecht, da dies zu einem Bruch der Randomisierung führen würde. Die Studie CheckMate 816 ist damit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko zu treffen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die die vorliegende Fragestellung keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko	Patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) und ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.