

IQWiG-Berichte – Nr. 338

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-32
Version: 1.0
Stand: 12.11.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.08.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-32

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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 Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Mikulić
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Thomas Kaiser
- Anke Schulz
- Corinna ten Thoren
- Siw Waffenschmidt
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Nivolumab, Karzinom – Nicht-kleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
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	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	10
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	10
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	10
2.3.2 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist.....	19
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	20
2.4.1 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	20
2.4.1.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	20
2.4.1.2 Verzerrungspotenzial	21
2.4.1.3 Ergebnisse.....	23
2.4.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	28
2.4.2 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	30
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	31
2.5.1 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	31
2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	33
2.5.2 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist.....	35
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	35

2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	36
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	37
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	37
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)	37
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	37
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	38
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	41
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	41
2.7.2.3.2	Studienpool	42
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	43
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	45
2.7.2.4.3	Ergebnisse	46
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	53
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	53
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	53
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	53
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	55
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	56
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	56
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	56
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	56
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	56
3	Kosten der Therapie	57
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	57
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	57

3.1.2	Therapeutischer Bedarf	57
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	60
3.2.1	Behandlungsdauer	60
3.2.2	Verbrauch	60
3.2.3	Kosten.....	61
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	61
3.2.6	Versorgungsanteile	61
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	61
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	63
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	63
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 B, Abschnitt 3.4)..	63
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	65
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
6	Literatur	69
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Fragestellung 1, Nivolumab versus Docetaxel)		72
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1, Nivolumab versus Docetaxel).....		73
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Nivolumab	3
Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Nivolumab	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	18
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	21
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	22
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	24
Tabelle 15: Ergebnisse (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	25
Tabelle 16: Subgruppen (dichotome Endpunkte): RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	29
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Docetaxel	32
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel	33
Tabelle 19: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	35
Tabelle 20: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	64
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	65
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	66
Tabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	73
Tabelle 24: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	75

Tabelle 25: Häufige UE mit schwerstem CTCAE Grad 3–4 bzw. 5 (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	77
Tabelle 26: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	78

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab versus Docetaxel.....	72
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	best supportive care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	defined daily dose
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MID	minimal important difference
MMRM	mixed model for repeated measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugte Benennung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.08.2015 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.08.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie.

Der G-BA hat Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie definiert. Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, hat der G-BA best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt.

Hieraus ergaben sich für die Nutzenbewertung die folgenden 2 Fragestellungen:

Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Nivolumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist ^b	BSC ^c

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben.

b: dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: best supportive care; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, wobei für die Fragestellung 1 Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1, und gegebenenfalls 2 als relevant gesehen wurden und für die Fragestellung 2 Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

In die Nutzenbewertung wurde die Studie CA209-017 eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Bei der Studie CA209-017 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab und Docetaxel, in die erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie eingeschlossen wurden.

Die Patienten mussten sich im Krankheitsstadium IIIB oder IV gemäß International Association for the Study of Lung Cancer befinden oder an wiederkehrender oder fortschreitender Krankheit nach multimodaler Therapie leiden und einen guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1) aufweisen. Insgesamt wurden 272 Patienten im Verhältnis 1:1 (135 Patienten in den Nivolumab- und 137 Patienten in den Docetaxel-Arm) randomisiert.

Die Gabe von Nivolumab in der Studie entsprach den Anforderungen in der Fachinformation. Im Gegensatz dazu erfolgte die Gabe von Docetaxel aufgrund einer möglichen 2-schrittigen Dosisreduktion von 75 mg/m^2 Körperoberfläche auf 55 mg/m^2 und anschließend gegebenenfalls auf $37,5 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche abweichend von der Fachinformation. Diese sieht nur eine einmalige Reduktion auf 60 mg/m^2 vor. Da jedoch bei lediglich 9,3 % aller Dosen eine Reduktion erfolgte, wurde nicht davon ausgegangen, dass die Ergebnisse dadurch relevant beeinflusst werden.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

In der Studie CA209-017 waren die finale Analyse zum Gesamtüberleben nach mindestens 231 Todesfällen und eine Interimsanalyse nach mindestens 196 Todesfällen geplant. Da die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee (Datenschnitt 15.12.2014) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie vorzeitig beendet.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie CA209-017 als niedrig eingestuft.

Verwertbare Ergebnisse lagen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben, Therapieabbruch wegen UE, schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3-4) und spezifische UE vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE wurde aufgrund möglicher subjektiver Beeinflussung durch das offene Studiendesign und potenziell informativer Zensierung bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen (mittlere Beobachtungszeit 6,75 Monate unter Nivolumab und 3,39 Monate unter Docetaxel) von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Ebenso wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) aufgrund potenziell informativer Zensierung bei stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten als hoch bewertet. Für die spezifischen UE entfiel eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials, da für diese UE Überlebenszeitanalysen fehlten, sodass die Ergebnisse lediglich qualitativ betrachtet wurden.

Zu den Nutzenendpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen aufgrund des geringen Anteils der ausgewerteten Patienten (bereits unter 70 % zu Studienbeginn) keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) waren aufgrund des hohen Anteils erfasster Ereignisse, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, nicht verwertbar.

Ergebnisse***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Docetaxel.

Bei diesem Endpunkt lag ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten < 75 Jahre und $\geq$ 75 Jahre durchgeführt. Für unter 75-jährige Patienten ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, für die über 75-Jährigen gab es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Morbidität

Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben über die Fragen 1 bis 6 des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), und Gesundheitszustand, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D), lagen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Für diese Endpunkte ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Fragen 7 bis 9 des Fragebogens LCSS lagen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

▪ Therapieabbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab vor. Unter diesem Endpunkt wurden vergleichsweise wenige Progressionsereignisse dokumentiert und diese waren auf beide Arme annähernd gleich verteilt, sodass die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis ausreichend sicher interpretierbar sind. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

▪ Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab vor. Unter diesem Endpunkt wurden 3,1 bis 10,7 % der Ereignisse (Nivolumab-Arm) und 2,3 bis 7,0 % der Ereignisse (Docetaxel-Arm) als Progressionsereignisse erfasst. Der Effekt zugunsten von Nivolumab war jedoch so deutlich, dass die Mitberücksichtigung der Ereignisse der Krankheitsprogression diesen Effekt nicht infrage stellt und die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis für die Nutzenbewertung ausreichend sicher interpretierbar sind. Es ergibt sich für schwere UE (CTCAE Grad 3-4) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

▪ SUE

Die vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu SUE waren aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar. Auf Basis der qualitativen Betrachtung der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen deutete sich jedoch trotz der längeren Beobachtungsdauer im Nivolumab-Arm zumindest kein Nachteil von Nivolumab an. Für diesen Endpunkt ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

▪ Spezifische UE

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen und dem Fehlen von Überlebenszeitanalysen für die spezifischen UE (Myalgie, periphere Neuropathie, Alopezie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems), wurde eine qualitative Interpretation der naiven Proportionen vorgenommen. Für diese UE traten trotz der erheblich kürzeren Beobachtungsdauer deutlich mehr Ereignisse im Docetaxel-Arm auf, zudem war die absolute Ereignisanzahl im Nivolumab-Arm sehr gering. Aufgrund des

offenen Studiendesigns ergibt sich für die nicht schweren spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Für das schwere spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu BSC bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, lagen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

Patienten < 75 Jahre

Für die unter 75-jährigen Patienten bestehen auf der Seite der positiven Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf sowie für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab. Für SUE kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Die qualitative Beurteilung der naiven Proportionen von Patienten mit mindestens einem SUE stellt aber die Effekte zugunsten von Nivolumab nicht infrage. Bei den spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit Ausmaß beträchtlich vor, für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE mit CTCAE Grad 3-4) liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich vor. Für Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten, für die eine Docetaxel-Therapie angezeigt ist und die jünger als 75 Jahre sind, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Patienten $\geq$ 75 Jahre

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt für Patienten $\geq$ 75 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor, ein Zusatznutzen ist somit für diesen Endpunkt in dieser Patientengruppe nicht belegt. Aufgrund der Lage des Effektschätzers und der Breite des Konfidenzintervalls kann ein bedeutsamer negativer Effekt von Nivolumab in dieser Patientengruppe nicht sicher ausgeschlossen werden. Gleichzeitig bestehen für die über 75-jährigen Patienten auf der Seite

der positiven Effekte jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4). Für den Endpunkt SUE kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Die qualitative Beurteilung der naiven Proportionen von Patienten mit mindestens einem SUE stellt aber die Effekte zugunsten von Nivolumab nicht infrage. Bei den spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit Ausmaß beträchtlich vor, für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE mit CTCAE Grad 3-4) liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich vor. Für Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten, die 75 Jahre und älter sind, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Da der pU für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, keine verwertbaren Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu BSC für diese Teilpopulation nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt	
BSC: best supportive care; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom				

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie.

Der G-BA hat Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie definiert. Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, hat der G-BA best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Hieraus ergaben sich für die Nutzenbewertung die folgenden 2 Fragestellungen:

Tabelle 4: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Nivolumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist ^b	BSC ^c

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben.

b: dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: best supportive care; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, wobei für die Fragestellung 1 Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1 und gegebenenfalls 2 als

relevant gesehen wurden und für die Fragestellung 2 Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 23.07.2015)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 03.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 16.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 03.09.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-017	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel besteht aus der Studie CA209-017 und stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-017	RCT, offen, parallel mit einer optionalen Extensionsphase ^b	erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC in Stadium IIIB und IV ^{c, d} gemäß IASLC, nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, ECOG-PS 0 oder 1	Nivolumab (N = 135) Docetaxel (N = 137)	Screening: innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung Behandlungsphase: bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression (bzw. im Nivolumab-Arm über Progression hinaus, solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitiert), eines inakzeptablen unerwünschten Ereignisses oder Widerruf der Einwilligungserklärung Beobachtungsphase: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, lost to follow-up bzw. Abbruch der Studienteilnahme	95 Zentren in 21 Ländern (Argentinien, Australien, Chile, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich) 10/2012–11/2014	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Gemäß Angaben des Amendements 11 zum Studienprotokoll (26.01.2015), das nach der finalen Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben eingeführt wurde, durften die Patienten im Docetaxel-Arm in der optionalen Extensionsphase mit Nivolumab behandelt werden. c: stratifiziert nach Vorbehandlung (Paclitaxel: ja vs. nein) und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt) d: Für den Studieneinschluss waren ebenfalls Patienten mit einer wiederkehrenden oder fortschreitender Krankheit nach multimodaler Therapie (Radiotherapie, chirurgische Resektion oder definitive Radiochemotherapie für die lokal fortgeschrittene Erkrankung) geeignet. bzw.: beziehungsweise; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
CA209-017	keine Prämedikation vorgesehen	Prämedikation mit Dexamethason 8 mg BID, oral, am Tag vor, am gleichen Tag wie und am Tag nach Verabreichung von Docetaxel	Vorbehandlung - keine Vorbehandlung mit Docetaxel und T-Zellen kostimulierenden Medikamenten, einschließlich Ipilimumab Begleitbehandlung - Medikamente zur Behandlung krankheitsassoziierter Symptome, wenn sie vor der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen wurden - Palliative Radiotherapie (nur Nicht-Zielläsionen im Knochen oder ZNS) Nicht erlaubte Begleitbehandlung - gleichzeitige Gabe antineoplastischer Therapien: z. B. Chemotherapie, Hormontherapie, Immunotherapie - immunsuppressive Wirkstoffe - immunsuppressive Dosen von systemischen Kortikosteroiden (> 10 mg / Tag Prednisolon-Äquivalent) - starke CYP3A4 Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin
	Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen i. v.	Docetaxel 75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen i. v.	
	Keine Dosisescalation oder -reduktion erlaubt	Dosisreduktion in 2 Schritten ^a beim Auftreten präspezifizierter UE ^b	
	Verschieben der geplanten Dosis bis < 6 Wochen erlaubt		
a: Reduktionsschritt 1: auf 55 mg/m ² KOF, Reduktionsschritt 2: auf 37,5 mg/m ² KOF b: Für Docetaxel konnte bei folgenden therapiebedingten UE die Dosis reduziert werden: febriler Neutropenie, Anzahl von Neutrophilen < 500/mm ³ für mehr als 7 Tage, schweren und kumulativen Hautreaktionen oder nicht hämatologischer Toxizität CTCAE Grad 3-4 BID: 2x täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus; ZNS: Zentralnervensystem			

Studiendesign

Bei der Studie CA209-017 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab und Docetaxel. Die Studie CA209-017 war multizentrisch angelegt und wurde in 95 Zentren in 21 Ländern durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie eingeschlossen. Die Patienten mussten sich im Krankheitsstadium IIIB oder IV gemäß International Association for the Study of Lung Cancer befinden oder an wiederkehrender oder fortschreitender Krankheit nach multimodaler Therapie leiden. Darüber hinaus mussten Patienten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1)

aufweisen. Die in der Studie untersuchte Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Fragestellung (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.1). Da in der Studie CA209-017 jedoch keine Patienten mit ECOG-PS 2 eingeschlossen waren, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

Die Patienten wurden stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja versus nein) und Region (USA/Kanada versus Europa versus Rest der Welt) im Verhältnis 1:1 zu Nivolumab oder Docetaxel randomisiert zugeteilt. Insgesamt wurden 272 Patienten (135 Patienten in den Nivolumab- und 137 Patienten in den Docetaxel-Arm) randomisiert.

Die Patienten im Nivolumab-Arm erhielten alle 2 Wochen intravenös 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht, eine Dosismodifikation war nicht erlaubt. Dies entspricht der Anforderung der Fachinformation [3].

Die Patienten im Docetaxel-Arm erhielten alle 3 Wochen intravenös 75 mg Docetaxel pro m² Körperoberfläche. Eine Prämedikation bestehend aus Dexamethason (8 mg 2-mal täglich) sollte über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, erfolgen. Beim Auftreten präspezifizierter therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (UE) war eine Reduktion der Docetaxel-Dosis in 2 Schritten auf 55 mg/m² und anschließend gegebenenfalls auf 37,5 mg/m² Körperoberfläche vorgesehen. Laut den Vorgaben der Fachinformation von Docetaxel ist dagegen nur eine einmalige Reduktion der Dosis auf 60 mg/m² Körperoberfläche vorgesehen [4]. Da jedoch bei lediglich 9,3 % aller Dosen eine Reduktion erfolgte, wurde nicht davon ausgegangen, dass die Ergebnisse dadurch relevant beeinflusst werden.

Die Patienten beider Studienarme konnten zusätzlich Medikamente zur Behandlung krankheitsassoziierter Symptome erhalten, wenn diese bereits vor der ersten Studiendosis begonnen wurden. Palliative Radiotherapie war nur zur Behandlung von Nicht-Zielläsionen im Knochen oder Zentralnervensystem gestattet. Einschränkungen betrafen darüber hinaus unter anderem die Behandlung mit antineoplastischen Therapien. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, die nicht durch die Docetaxel-Gabe selbst erklärbar wären (zum Beispiel Prämedikation mit Dexamethason).

Die Behandlung sollte in beiden Studienarmen bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung, Auftreten eines inakzeptablen UE oder Auftreten von der Krankheitsprogression (gemessen über die Kriterien Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1) erfolgen. Die Patienten des Nivolumab-Arms konnten aber auch über die Progression hinaus behandelt werden, wenn aus Sicht des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Dies erfolgte bei 21 % der Patienten im Nivolumab-Arm. Die unterschiedlichen Vorgaben zum Therapieabbruch in den beiden Studienarmen stehen zwar nicht in Widerspruch zu den entsprechenden Fachinformationen [3,4], tragen aber zu der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Nivolumab-Arm bei (siehe Textabschnitt zur Dauer von Behandlung und Nachbeobachtung weiter unten).

Hinsichtlich der Gabe von Folgetherapien nach dem Ende der randomisierten Behandlungsphase finden sich keine Einschränkungen. Im Nivolumab-Arm erhielt knapp die Hälfte der Patienten (48,9 %) eine Folgetherapie, im Docetaxel-Arm waren es 38,7 %. Die häufigsten Folgetherapien waren Radiotherapie (20,0 % im Nivolumab- und 17,5 % im Docetaxel-Arm) und Chemotherapie (35,6 % im Nivolumab- und 24,1 % im Docetaxel-Arm), wobei eine Folgebehandlung mit Docetaxel im Nivolumab-Arm deutlich häufiger war als im Docetaxel-Arm (24,4 % beziehungsweise 3,6 % der Patienten).

Auswertung und Datenschnitte

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
CA209-017	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder lost to follow-up
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)	bis zu 100 Tage nach Therapieabbruch
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	parallel zum Gesamtüberleben ^a
Nebenwirkungen	bis zu 100 Tage nach Therapieabbruch
a: gemäß Studienunterlagen „wie nach lokalem Recht erlaubt“, wobei unklar bleibt, welche Auswirkungen das auf die Erhebung / Auswertung hat EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

In der Studie CA209-017 wurden nach dem Ende der randomisierten Behandlungsphase 2 Nachbeobachtungsvisiten vorgesehen, eine nach 30 und eine nach 100 Tagen. Die Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität, beide erfasst über die Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), sowie die UE wurden bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite erfasst. Das Gesamtüberleben und der Gesundheitszustand gemäß visueller Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) wurden bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben.

Die geplante Dauer der Studie CA209-017 hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Todesereignissen ab. So war die finale Analyse zum Gesamtüberleben nach mindestens 231 Todesfällen vorgesehen, eine Interimsanalyse war nach mindestens 196 Todesfällen

geplant. Da die formale Interimsanalyse durch das Datenkontrollkomitee (Datenschnitt 15.12.2014) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie vorzeitig beendet. Für die Patienten im Docetaxel-Arm wurde danach die Möglichkeit geschaffen, an einer optionalen Extensionsphase mit Nivolumab teilzunehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ergebnisse des Datenschnitts vom 15.12.2014. Die Daten dieses Datenschnitts sind noch nicht vom Behandlungswechsel betroffen. Die Studie CA209-017 wird als Extensionsstudie weitergeführt.

Charakterisierung der Studienpopulationen

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab N = 135 ^a	Docetaxel N = 137 ^a
CA209-017		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (8)	64 (8)
Geschlecht [w / m], %	18 / 82	29 / 71
Ethnie, n (%)		
weiß	122 (90,4)	130 (94,9)
schwarz / afroamerikanisch	6 (4,4)	2 (1,5)
andere ^b	7 (5,2) ^c	5 (3,6) ^c
Region, n (%)		
USA / Kanada	43 (31,9)	43 (31,4)
Europa	77 (57,0)	78 (56,9)
Rest der Welt	15 (11,1)	16 (11,7)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIB	29 (21,5)	24 (17,5)
IV	105 (77,8)	112 (81,8)
nicht berichtet	1 (0,7)	1 (0,7)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	27 (20,0)	37 (27,0)
1	106 (78,5)	100 (73,0)
nicht berichtet	2 (1,5)	0
PD-L1 Status, n (%)		
positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	42 (31,1)	39 (28,5)
negativ (< 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	75 (55,6) ^c	69 (50,4) ^c
nicht quantifizierbar	18 (13,3)	29 (21,2)
ZNS-Metastasen, n (%)		
ja	9 (6,7)	8 (5,8)
nein	126 (93,3)	129 (94,2)
Raucher-Status, n (%)		
aktiv / früher	121 (89,6)	129 (94,2)
Nichtraucher	10 (7,4)	7 (5,1)
unbekannt	4 (3,0)	1 (0,7)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Min; Max]	0,74 [0,1; 10,0]	0,73 [0,1; 4,6]
Vorbehandlung mit Platintherapie, n (%)		
Cisplatin	54 (40,0)	36 (26,3)
Carboplatin	81 (60,0)	101 (73,7)
andere	0 (0)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab N = 135 ^a	Docetaxel N = 137 ^a
Vorbehandlung mit Paclitaxel, n (%)		
ja	46 (34,1)	46 (33,6)
nein	89 (65,9)	91 (66,4)
Studienabbrecher, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
Therapieabbrecher, n (%)	110 (84,0) ^e	127 (98,4) ^e
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: beinhaltet Asiaten, amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Hawaiianer oder Pazifikinsulaner, „andere“ und „nicht berichtet“ c: selbst berechnet d: keine expliziten Angaben vorhanden, Anzahl nicht ableitbar e: Angaben für die behandelten Patienten (Nivolumab: N=131, Docetaxel: N=129). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war die Krankheitsprogression (Nivolumab-Arm 67,2 %; Docetaxel-Arm 62,0 %). ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus; ZNS: Zentralnervensystem		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar.

Die Patienten der Studie CA209-017 waren im Mittel 62 beziehungsweise 64 Jahre alt (Nivolumab- beziehungsweise Docetaxel-Arm). Die Mehrheit der Patienten waren weiße Männer und stammte aus Europa, den USA oder Kanada. Der Anteil aktiver oder früherer Raucher lag bei 89,6 % im Nivolumab- und bei 94,2 % im Docetaxel-Arm.

Zu Studienbeginn waren die Patienten im Median seit etwa einem dreiviertel Jahr erkrankt. Die meisten befanden sich im Krankheitsstadium IV und wiesen einen ECOG-PS von 1 auf. Nur ein geringer Anteil der Patienten hatte Metastasen im Zentralnervensystem (< 7 %).

Der Anteil Therapieabbrecher lag im Nivolumab-Arm bei 84,0 % und im Docetaxel-Arm bei 98,4 %. Zu den Studienabbrechern lagen keine Angaben vor.

Dauer von Behandlung und Nachbeobachtung

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Nivolumab N = 135	Docetaxel N = 137
CA209-017		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Min; Max]	3,25 [< 0,1; 21,7]	1,41 [< 0,1; 20,0]
Mittelwert (SD)	5,94 (6,08)	2,47 (2,93)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q ₁ ; Q ₃]	9,23 [4,63; 14,19]	5,95 [3,02; 11,07]
Mittelwert (SD)	9,79 (6,13)	7,39 (5,49)
Nebenwirkungen		
Median [Q ₁ ; Q ₃]	k. A.	k. A.
MW (SD) 30 Tage NB / MW (SD) 100 Tage NB	6,75 ^b (k. A.) / 8,08 ^b (k. A.)	3,39 ^b (k. A.) / 4,96 ^b (k. A.)
Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Q ₁ ; Q ₃]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a: Angaben für die behandelten Patienten: Nivolumab N=131, Docetaxel N=129		
b: eigene Berechnung		
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; NB: Nachbeobachtung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die medianen Behandlungsdauern unterschieden sich deutlich zwischen den beiden Studienarmen (3,25 Monate unter Nivolumab und lediglich 1,41 Monate unter Docetaxel). Auch die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen waren im Nivolumab-Arm deutlich länger. Die Behandlungsdauer und damit verbundene Beobachtungszeit für die Endpunkte zu UE waren größtenteils durch den Abbruch der Studienbehandlung infolge der Krankheitsprogression und die unterschiedlichen Vorgaben zum Therapieabbruch in den beiden Studienarmen bedingt. Die sich hieraus ergebenden Konsequenzen werden in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 erläutert. Für die Endpunkte zu Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität lagen keine Angaben zur Beobachtungszeit vor.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-017	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign und die unterschiedliche Beobachtungsdauer in den Behandlungsrmen ergeben, sind in den Abschnitten 2.4.1.2 und 2.7.2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, legte der pU keine Studie vor. Stattdessen argumentierte er, dass der in der Fragestellung 1 beobachtete Vorteil von Nivolumab auf die Patienten übertragbar sei, für die Docetaxel nicht angezeigt ist. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Insgesamt lagen daher keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten vor, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

2.4.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen über die Symptomfragen des Fragebogens LCSS
 - Gesundheitszustand gemessen über die VAS des Fragebogens EQ-5D
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über die summativen Fragen des Fragebogens LCSS
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE
 - Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3-4)
 - gegebenenfalls spezifische UE (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) ^b	SUE	Therapieabbruch wegen UE	schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	spezifische UE
CA209-017	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	(ja) ^d
a: gemessen über die Symptomfragen (1 bis 6) der LCSS b: gemessen über die summativen Fragen (7 bis 9) der LCSS c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung d: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus								

2.4.1.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Studien- ebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) ^b	SUE	Therapieabbruch wegen UE	schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	spezifische UE
CA209-017	N	N	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	H ^d	H ^e	- ^f
a: gemessen über die Symptomfragen (1 bis 6) der LCSS b: gemessen über die summativen Fragen (7 bis 9) der LCSS c: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3) d: möglicherweise subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns, stark unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) e: stark unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) f: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Zu den Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität lagen aufgrund des geringen Anteils der ausgewerteten Patienten (bereits unter 70 % zu Studienbeginn) keine verwertbaren Daten vor. Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte entfiel daher. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU hatte das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingestuft und die Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Bewertung der Daten für Endpunkte zu UE wurden Ergebnisse auf Basis der 30 Tage-Nachbeobachtungsvisite betrachtet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE wurde dabei aufgrund möglicher subjektiver Beeinflussung durch das offene Studiendesign und unterschiedlicher Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) wurde aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung ebenfalls als hoch bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen war.

Die Ergebnisse zu den SUE waren aufgrund des hohen Anteils erfasster Ereignisse, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen (siehe Tabelle 24 in Anhang B), nicht verwertbar. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft und die Ergebnisse zu SUE zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen hatte.

Die Ergebnisse zu den spezifischen UE mit potenziell auffälligen Unterschieden wurden lediglich qualitativ betrachtet: Für diese UE fehlten Überlebenszeitanalysen, die bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen eine adäquate Auswertung darstellen. Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials für diese Schadenendpunkte entfiel daher. Die Auswahl von spezifischen UE in der vorliegenden Nutzenbewertung weicht von der des pU ab. Zudem hat der pU die von ihm definierten spezifischen UE nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassend lagen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben, Therapieabbruch wegen UE, schwere UE und spezifische UE verwertbare Ergebnisse vor. Für die Schadenendpunkte Therapieabbruch wegen UE und schwere UE wurde aus den genannten Gründen jeweils maximal ein Anhaltspunkt für und für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden von Nivolumab abgeleitet.

2.4.1.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab und Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist in Anhang A dargestellt. In Tabelle 15 sind die häufigen UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen aufgeführt.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
CA209-017						
Mortalität						
Gesamtüberleben	135	9,23 [7,33; 13,27] ^c 86 (63,7)	137	6,01 [5,13; 7,33] ^c 113 (82,5)	0,59 [0,44; 0,79]	< 0,001
Morbidität						
Symptomatik (LCSS)			keine verwertbaren Daten ^d			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^d			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
LCSS			keine verwertbaren Daten ^d			
Nebenwirkungen	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
UE ^e (ergänzende Darstellung)	131	0,30 [0,26; 0,49] 127 (96,9)	129	0,16 [0,13; 0,23] 125 (96,9)	-	-
SUE			keine verwertbaren Daten ^f			
Therapieabbruch wegen UE ^e	131	n. b. [n. b.; n. b.] 14 (10,7)	129	n. b. [6,83; n. b.] 26 (20,2)	0,31 [0,16; 0,62]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE Grad 3–4) ^e	131	9,56 [4,70; n. b.] 57 (43,5)	129	0,33 [0,26; 0,92] 93 (72,1)	0,25 [0,17; 0,36]	< 0,001
a: Cox-Modell, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt)						
b: Log-rank Test, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt)						
c: Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet						
d: Anteil der in die Auswertung eingegangenen Patienten zu gering						
e: Beinhalten Ereignisse, die zwischen erster Dosis und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden						
f: Die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Auswertungen beinhalten sehr viele Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen.						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IVRS: interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus						

Tabelle 15: Ergebnisse (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
CA209-017				
Spezifische UE				
Myalgie ^a	131	3 (2,3)	129	15 (11,6)
Periphere Neuropathie ^a	131	4 (3,1)	129	15 (11,6)
Alopezie ^a	131	1 (0,8)	129	29 (22,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE mit CTCAE Grad 3-4) ^b	131	5 (3,8)	129	50 (38,8)
a: MedDRA PT b: MedDRA SOC CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Bei diesem Endpunkt lag jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) vor. Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.1.4). Für unter 75-jährige Patienten ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, für die über 75-Jährigen gab es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der sich aufgrund der kleinen Patientenzahlen in der Subgruppe ≥ 75 Jahre nicht auf das Ergebnis des Interaktionstest verlässt und für die Ableitung des Zusatznutzens daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen hat. Der pU leitete auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ab.

Morbidität

Symptomatik und Gesundheitszustand

Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben über die Fragen 1 bis 6 des Fragebogens LCSS, und Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des EQ-5D, lagen im Dossier keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3). Für diese Endpunkte ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der die Auswertungen zwar herangezogen, jedoch aufgrund fehlender statistisch signifikanter beziehungsweise klinisch relevanter Unterschiede keinen Zusatznutzen abgeleitet hat.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Fragen 7 bis 9 des Fragebogens LCSS lagen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3). Es ergibt sich für diesen Endpunkt daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet hat.

Nebenwirkungen

Therapieabbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab vor. Für diesen Endpunkt bestand zwar eine Unsicherheit, wie mit einer Progression der Grunderkrankung bei der Erfassung der Ereignisse zu verfahren war (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Sichtung der Studienergebnisse ergab jedoch, dass unter diesem Endpunkt vergleichsweise wenige Progressionsereignisse dokumentiert wurden und diese auf beide Arme annähernd gleich verteilt waren, sodass die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis ausreichend sicher interpretierbar sind. Darüber hinaus ist der Effekt zugunsten von Nivolumab jeweils so deutlich, dass die zusätzliche Betrachtung der Ereignisse der Krankheitsprogression diesen Effekt nicht infrage stellt. Es ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab abgeleitet hat.

Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab vor. Für diesen Endpunkt bestand zwar eine Unsicherheit, wie mit einer Progression der Grunderkrankung bei der Erfassung der Ereignisse zu verfahren war (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Sichtung der Studienergebnisse ergab, dass unter diesem

Endpunkt 3,1 bis 10,7 % Ereignisse (Nivolumab-Arm) und 2,3 bis 7,0 % Ereignisse (Docetaxel-Arm) als Progressionsereignisse erfasst wurden. Der Effekt zugunsten von Nivolumab war jedoch so deutlich, dass die Mitberücksichtigung der Ereignisse der Krankheitsprogression diesen Effekt nicht infrage stellt und die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis für die Nutzenbewertung ausreichend sicher interpretierbar sind. Es ergibt sich für schwere UE (CTCAE Grad 3-4) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) einen Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab abgeleitet hat.

SUE

Die vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu SUE waren aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 und Tabelle 24, Anhang B) nicht verwertbar. Auf Basis der qualitativen Betrachtung der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen deutete sich jedoch trotz der längeren Beobachtungsdauer im Nivolumab-Arm zumindest kein Nachteil von Nivolumab an. Für diesen Endpunkt ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab der für den Endpunkt SUE einen Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab abgeleitet hat.

Spezifische UE

Die in Tabelle 15 genannten häufigen UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen wurden aus den in Anhang B dargestellten Tabellen identifiziert. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen und dem Fehlen von Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte, wurde nur eine qualitative Interpretation der naiven Proportionen vorgenommen. Dabei bestand auch für diese Endpunkte potenziell informative Zensierung. Für diese UE traten trotz der erheblich kürzeren Beobachtungsdauer deutlich mehr Ereignisse im Docetaxel-Arm auf, zudem war die absolute Ereignisanzahl im Nivolumab-Arm sehr gering. Die potenziell informative Zensierung lag daher in der Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Für das schwere spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Wegen der möglichen subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich für die nicht schweren spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

2.4.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Region I (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt)
- Altersgruppe III (< 65 Jahre, ≥ 65 bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), zur Interpretation jedoch die Ergebnisse der Altersgruppe II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) herangezogen (zur Begründung siehe unten)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- ECOG-PS (0, 1)
- Krankheitsstadium (IIIB, IV)
- Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein)
- Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-Status (positiv, negativ / nicht quantifizierbar)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren in der Studie CA209-017 prädefiniert. Für das Merkmal Vorbehandlung mit Paclitaxel (Stratifizierungsmerkmal) wurden im Dossier allerdings lediglich Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt. Aus diesem Grund wurde auf eine weitere Betrachtung entsprechender Analysen verzichtet.

Im Folgenden werden für den Endpunkt Gesamtüberleben nur die Ergebnisse für Subgruppen präsentiert, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag (p -Wert $\leq 0,2$). Für die übrigen Endpunkte lag aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und informativen Zensierungen ein hohes Verzerrungspotenzial vor, das in den Subgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt sein konnte. Aufgrund dieser Unsicherheit wurden für diese Endpunkte nur Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Bei der Betrachtung der Subgruppen nach dem Merkmal Alter mit den Trennwerten < 65 Jahre, ≥ 65 bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre (Altersgruppe III) ergab sich dabei für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis ($p = 0,060$) auf und für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) ein Beleg ($p = 0,043$) für eine Effektmodifikation. Die paarweise Betrachtung benachbarter Subgruppen ergab für beide Endpunkte, dass zwischen den Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 bis < 75 Jahre keine bedeutsame Heterogenität vorlag (Interaktionstest Gesamtüberleben: $p = 0,816$; Interaktionstest schwere UE [CTCAE Grad 3-4]: $p = 0,940$). Daraus resultierte, dass die Betrachtung der Subgruppen nach dem Merkmal Alter der Trennwert < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre (entspricht der Altersgruppe II) geeigneter war (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Subgruppen (dichotome Endpunkte): RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
CA209-017						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 75 Jahre	124	9,54 [7,59; 15,54] 76 (61,3)	119	6,01 [5,06; 7,33] 100 (84,0)	0,53 [0,39; 0,72]	< 0,001
≥ 75 Jahre	11	6,34 [2,60; 7,66] 10 (90,9)	18	6,37 [3,65; 15,54] 13 (72,2)	1,85 [0,76; 4,51]	0,167
					Interaktion:	0,010 ^c
	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		
schwere UE (CTCAE Grad 3–4)						
Alter						
< 75 Jahre	120	9,56 [4,70; n. b.] 55 (45,8)	112	0,54 [0,26; 1,38] 77 (68,8)	0,34 [0,23; 0,48]	< 0,001
≥ 75 Jahre	11	n. b. [3,98; n. b.] 2 (18,2)	17	0,26 [0,16; 0,26] 16 (94,1)	0,04 [0,01; 0,29]	< 0,001
					Interaktion:	0,020 ^c
a: unstratifiziertes Cox-Modell b: unstratifizierter Log-rank Test c: unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre).

Für Patienten < 75 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten < 75 Jahre.

Für Patienten ≥ 75 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten ≥ 75 Jahre, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet und den Beleg für eine Effektmodifikation nicht berücksichtigt hat.

Nebenwirkungen

Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE Grad 3-4) ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre).

Für beide Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Da sich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und des Ausmaßes des Effekts nicht von dem der Gesamtpopulation unterscheiden, werden sie im Folgenden nicht mehr separat dargestellt.

Die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab für diesen Endpunkt basierend auf der Gesamtpopulation entspricht dem Vorgehen des pU. Dieser hat jedoch für diesen Endpunkt keinen Anhaltspunkt, sondern einen Beleg abgeleitet.

2.4.2 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu BSC bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), lagen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab in der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel für den Endpunkt Gesamtüberleben, sowie Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4). Ergebnisse zu spezifischen UE konnten ausschließlich qualitativ interpretiert werden. Es ergab sich aus der Interpretation ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel für die spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie und ein Hinweis auf einen geringeren Schaden für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Darüber hinaus zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Endpunktkategorie auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 17). Der Endpunkt Therapieabbruch wegen UE wurde dabei aufgrund des hohen Anteils an zugrunde liegenden schweren Ereignissen (rund 64 % und 77 % der Patienten im Nivolumab-beziehungsweise Docetaxel-Arm) der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Docetaxel

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Docetaxel Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 75 Jahre	9,54 vs. 6,01 Monate HR: 0,53 [0,39; 0,72] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
≥ 75 Jahre	6,34 vs. 6,37 Monate HR: 1,85 [0,76; 4,51] p = 0,167	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (LCSS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
LCSS	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	n. b. vs. n. b. HR: 0,31 [0,16; 0,62] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	9,56 vs. 0,33 Monate HR: 0,25 [0,17; 0,36] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Spezifische UE (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)	qualitative Betrachtung Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich ^c
Spezifische UE (Myalgie, periphere Neuropathie, Alopezie)	qualitative Betrachtung Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Docetaxel
(Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
 b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
 c: Aufgrund der beobachteten Ereigniszahlen und der bekannten Richtung der Verzerrung als erheblich eingestuft.
 d: Aufgrund der beobachteten Ereigniszahlen und der bekannten Richtung der Verzerrung als beträchtlich eingestuft.
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben ▫ Alter < 75 Jahre; Hinweis, Ausmaß: erheblich ≥ 75 Jahre; geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Therapieabbruch wegen UE; Anhaltspunkt, Ausmaß: erheblich ■ schwere UE (CTCAE Grad 3–4); Anhaltspunkt, Ausmaß: erheblich ■ spezifische UE (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems); Hinweis, Ausmaß: erheblich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ spezifische UE (Myalgie, periphere Neuropathie, Alopezie); Anhaltspunkt, Ausmaß: beträchtlich	-
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

Da sich durch das Subgruppenmerkmal Alter ein Beleg auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Darstellung des Zusatznutzens getrennt für die Patienten < 75 und ≥ 75 Jahre.

Patienten < 75 Jahre

Für die unter 75-jährigen Patienten bestehen auf der Seite der positiven Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf und für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab. Für SUE kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Die qualitative Beurteilung der naiven Proportionen von Patienten mit mindestens einem SUE stellt aber die Effekte zugunsten von Nivolumab nicht infrage. Bei den spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit Ausmaß beträchtlich vor, für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE mit CTCAE Grad 3-4) liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich vor. Für Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten, für die eine Docetaxel-Therapie angezeigt ist und die jünger als 75 Jahre sind, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Patienten $\geq$ 75 Jahre

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt für Patienten $\geq$ 75 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor, ein Zusatznutzen ist somit für diesen Endpunkt in dieser Patientengruppe nicht belegt. Aufgrund der Lage des Effektschätzers und der Breite des Konfidenzintervalls kann ein bedeutsamer negativer Effekt von Nivolumab in dieser Patientengruppe nicht sicher ausgeschlossen werden.

Gleichzeitig bestehen für die über 75-jährigen Patienten auf der Seite der positiven Effekte jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4). Für den Endpunkt SUE kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Auf Basis der qualitativen Beurteilung der naiven Proportionen von Patienten mit mindestens einem SUE deutete sich jedoch trotz der längeren Beobachtungsdauer im Nivolumab-Arm zumindest kein Nachteil von Nivolumab an. Bei den spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit Ausmaß beträchtlich vor, für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE mit CTCAE Grad 3-4) liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich vor. Für Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wurde das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar bewertet. Somit ergibt sich für Patienten, die 75 Jahre und älter sind, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie in der Altersgruppe < 75 Jahre ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

2.5.2 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Da der pU für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, keine verwertbaren Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu BSC für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt	
BSC: best supportive care; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom				

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der in der Fragestellung 1 für alle Patienten, ohne Berücksichtigung des Alters, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und in der Fragestellung 2 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

CA209-017

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373(2): 123-135.

Bristol-Myers Squibb. Core safety statistical analysis plan for multiple indications: nivolumab program; protocols ca209; version # 4 [unveröffentlicht]. Bristol-Myers Squibb Company.

Bristol-Myers Squibb. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (nivolumab) versus docetaxel in previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC): study CA209017; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Bristol-Myers Squibb. Study of BMS-936558 (nivolumab) compared to docetaxel in previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC) (checkmate 017): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov 03.09.2015 [Zugriff: 07.09.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642004>.

Bristol-Myers Squibb International. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (nivolumab) versus docetaxel in previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC): revised protocol number 04, incorporates amendment 11; pharmacogenetics blood sample protocol amendment 01 version 1.0 dated 12-Jun-12 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 27.10.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004792-36.

Bristol-Myers Squibb International. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (nivolumab) versus docetaxel in previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC); revised protocol number 04, incorporates amendment 11; pharmacogenetics blood sample protocol amendment 01 version 1.0 dated 12-Jun-12 [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 26.10.2015]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie definiert. Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt. Dies trifft nach Angaben des G-BA insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

Der pU schloss sich bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA an. Zur Abgrenzung der beiden Teilpopulationen bezog er sich, dem G-BA folgend, auf den ECOG-PS. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie zu bewerten. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien erfolgen.

Entsprechend seiner Festlegung der Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1) hat der pU zwischen Patienten unterschieden, für die Docetaxel angezeigt ist („Docetaxel-geeignete“ Patienten) und solchen, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist („Docetaxel-ungeeignete“ Patienten). Seine Ein- und Ausschlusskriterien hat der pU für beide Teilpopulationen teilweise gemeinsam definiert.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wurde mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Population

Der pU hat in seiner Fragestellung und in den Ein- und Ausschlusskriterien keine Angaben dazu gemacht, durch welche Kriterien „Docetaxel-geeignete“ von „Docetaxel-ungeeigneten“ Patienten abzugrenzen sind. Weiterhin hat er nicht angegeben, dass es sich bei der vorangegangenen Chemotherapie um eine platinbasierte Behandlung handeln soll.

Das Vorgehen des pU blieb aber ohne Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat.

Intervention

Der pU hat angegeben, dass die Behandlung mit Nivolumab bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität erfolgen soll.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation [3] ist die Behandlungsdauer jedoch nicht bis zum Krankheitsprogress begrenzt, sondern soll solange erfolgen, wie ein klinischer Nutzen besteht. Das Vorgehen des pU blieb aber ohne Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat.

Endpunkte

Als patientenrelevant hat der pU Endpunkte aus den Kategorien „Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, generische Lebensqualität und Verträglichkeit“ betrachtet. Für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität hat der pU darüber hinaus jeweils konkrete Beispiele für die Erhebungsfragebögen genannt. Nicht für alle vom pU genannten Instrumente ergibt sich die Patientenrelevanz unmittelbar. Eine eingehende Erläuterung zu den eingeschlossenen Endpunkten und zur Relevanz der einzelnen Instrumente ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU hat in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunkt-spezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT beschrieben. Dieser Methodik wurde gefolgt.

Zusätzlich hat der pU in diesem Abschnitt unter Bezug auf das IQWiG-Methodenpapier 4.2 [5] und einer Veröffentlichung der EMA [6] Angaben zur Ableitung der qualitativen Ergebnissicherheit sowie den Anforderungen für einen Beleg aus einer einzelnen Studie gemacht. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Allerdings hat der pU in direktem Widerspruch zu einem von ihm genannten Anforderungspunkt angefügt, dass er bei dem Kriterium der p-Wert-Grenze einen Wert von $< 0,01$ als ausreichend zur Ableitung eines Belegs sehe. Diesem Vorgehen wurde nicht

gefolgt. Das IQWiG-Methodenpapier 4.2 [5] fordert zur Ableitung eines Belegs aus einer Studie bezüglich dieses Kriteriums einen p-Wert von $< 0,001$.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU hat angegeben, die eingeschlossene RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU hat die Patienten in der eingeschlossenen Studie anhand der folgenden Kriterien charakterisiert: Alter, Geschlecht, Rasse, Region, PD-L1-Status, Raucher-Status, Metastasen des Zentralnervensystems, ECOG-PS, Krankheitsstadium, Art des vorherigen Platinregimes, Vorbehandlung mit Paclitaxel, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Zeit zwischen Beendigung der letzten systemischen Therapie und Randomisierung sowie Vorhandensein von Asthma oder bronchiale Hyperreaktivität.

Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung wurden lediglich ergänzend die Kriterien Therapie- und Studienabbrecher aufgenommen, während einige der genannten Charakteristika nicht dargestellt wurden. Die Zeit zwischen der Diagnose und Randomisierung wurde als Median [Min; Max] dargestellt.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte hat der pU Endpunkte aus den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS), gesundheitsbezogene und generische Lebensqualität (gemäß LCSS und EQ-5D) und Nebenwirkungen aufgeführt.

Er hat geschildert, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die Relevanz der Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener beziehungsweise generischer Lebensqualität hat er bezogen auf die in der von ihm eingeschlossenen Studie eingesetzten Instrumente, LCSS und EQ-5D, beschrieben.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Modul 4 B, Abschnitt 4.2.5.2 befinden sich Angaben zur Auswertungsmethodik für Zeit-bis-Ereignis-Daten und kontinuierliche Endpunkte. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da der pU im Dossier nur 1 Studie eingeschlossen hat, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Für die über den Fragebogen LCSS und die VAS des EQ-5D erhobenen Endpunkte hat der pU neben dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) teilweise auch Kovarianzanalysen pro Erhebungszeitpunkt gerechnet. Da nicht nur im MMRM, sondern auch in der Kovarianzanalyse frühzeitig weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden, wurden diese Auswertungen nicht für die Dossierbewertung herangezogen und werden nicht weiter kommentiert.

Für diese Endpunkte lagen ebenfalls Überlebenszeitanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vor, wobei die Verschlechterung pro Fragebogen über eine eigene individuelle MID (minimal important difference) definiert war. Auch wenn die Patienten, von denen schon zu Anfang kein beantworteter Fragebogen vorlag, in diese Überlebenszeitanalysen formal eingeschlossen wurden, ging de facto keine zusätzliche Information in diese Analyse ein. Diese Analysen wurden folglich wegen eines hohen faktischen Anteils an Patienten, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden, ebenfalls nicht herangezogen.

Eine Analyse der Rate der Patienten mit einer einmaligen Verbesserung, die ausschließlich für den Indexwert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS zur Woche 12 (mit der Möglichkeit, dass dieser verbesserte Zustand nur kurz anhält) vorlag, ist bei dem zu erwartenden eher progredienten Krankheitsverlauf in dieser Fragestellung wenig informativ. Auch hier lagen bereits zu Studienbeginn faktisch nur für < 70 % der Patienten Daten vor. Diese Auswertung wurde daher ebenfalls nicht herangezogen.

Im Abschnitt zu den Sensitivitätsanalysen hat der pU auch Zusatzanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse erwähnt. Diese Zusatzanalysen eignen sich aber nicht zur Untersuchung der Robustheit methodischer Faktoren und werden daher nicht weiter kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Die beschriebene Methodik zu Subgruppenanalysen für Überlebenszeitanalysen beziehungsweise Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis wird als adäquat angesehen. Da in der Dossierbewertung keine Ergebnisse zu kontinuierlichen Endpunkten verwertbar waren, entfällt die Kommentierung der Methodik der Subgruppenanalysen dieser Endpunkte.

Die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen durch den pU folgt den Vorgaben im IQWiG-Methodenpapier 4.2 [5]. Diesem Vorgehen wird im Grundsatz und für den Endpunkt Gesamtüberleben gefolgt. Die für die Gesamtpopulation vorliegenden Einschränkungen bezüglich der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und potenziell informativen Zensierungen (siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.7.2.4.2) können jedoch für die Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein. Allein durch diese Unterschiede können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Deshalb wurden die Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen in der vorliegenden Nutzenbewertung nur bei Interaktions-p-Werten $< 0,05$ dargestellt. Diese Werte wurden als Beleg für eine Interaktion interpretiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Nivolumab identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, hat der pU eine RCT (CA209-017) vorgelegt, in welcher Nivolumab mit Docetaxel verglichen wurde. Der pU hat diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie CA209-017 für die Bewertung des Zusatznutzens wurde gefolgt. Einzelne Aspekte zur Studienrelevanz werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Der pU hat keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab mit der BSC für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, identifiziert. Dieser Einschätzung wurde gefolgt.

In den Abschnitten 4.3.1.3.3 und 4.4.2 des Moduls 4 B begründete der pU dennoch, warum die Ergebnisse aus der Studie CA209-017 (mit „Docetaxel-geeigneten“ Patienten) aus seiner Sicht auf die Patienten, für die eine Docetaxel-Behandlung nicht angezeigt ist, übertragbar seien.

So ergäbe sich laut pU für diese Population ein Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu BSC implizit aus dem Zusatznutzen von Nivolumab versus Docetaxel. Hierzu führte der pU

die Shepherd-Studie an, in der die Überlegenheit von Docetaxel gegenüber BSC in Bezug auf die Überlebenszeitverlängerung gezeigt wurde [7].

Weiterhin berief sich der pU auf die von ihm gesponserte einarmige Studie CA209-153 mit Nivolumab, in die Patienten mit einem ECOG-PS 0 bis 2 eingeschlossen waren. So seien die Wirksamkeit, definiert als Ansprechen auf die Therapie, und die unerwünschten Ereignisse, die in einem kausalen Zusammenhang mit Nivolumab stehen (vom pU als Arzneimittelnebenwirkungen bezeichnet) ähnlich gewesen zwischen den Patienten mit ECOG-PS 2 und ECOG-PS 0 bis 1.

Der Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird nicht gefolgt. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse ist schon allein deshalb nicht gegeben, weil der G-BA für Patienten mit einem ECOG-PS von 4, 3 und gegebenenfalls 2 eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat als für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 und gegebenenfalls 2.

Unabhängig davon ist aber die Übertragbarkeit anhand von beiden vom pU zitierten Studien nicht gegeben.

Anhand der Studie CA209-153 ist (im Gegensatz der Behauptung des pU) aufgrund des deutlichen numerischen Unterschieds im Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE Grad 3-4), SUE sowie Abbruch wegen UE eher davon auszugehen, dass die Patienten mit ECOG-PS 2 (erwartungsgemäß) mehr UE unter der Behandlung bekommen als Patienten mit einem guten Allgemeinzustand. Für das Gesamtüberleben hat der pU keine Daten dargestellt.

In der Studie Shepherd wies lediglich ein Viertel der untersuchten Patienten einen ECOG-PS 2 auf, die restlichen Patienten hatten einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1). Es finden sich in der Publikation auch weder Ergebnisse für die Nutzen- noch für die Schadenendpunkte für die Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 2. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Subgruppe mit ECOG-PS 2 ist damit nicht gegeben.

Darüber hinaus waren in keiner der beiden vom pU zitierten Studien Patienten mit einem ECOG-PS von 4 oder 3 eingeschlossen, sodass sich anhand dieser Studien auch keine Aussage zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf diese Patientengruppe treffen lässt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu der Patientenpopulation der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Für die Fragestellung 2 zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist, gegenüber BSC lag keine RCT vor. Daher beziehen sich die nachfolgenden Ausführungen ausschließlich auf die Ergebnisse der Studie CA209-017 (Fragestellung 1).

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Design und der Patientenpopulation der Studie CA209-017 sind weitgehend ausreichend.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit wurden die Angaben des pU zur Studiendauer, den Studieninterventionen und der geplanten Nachbeobachtung mit Angaben aus dem Studienbericht ergänzt. Darüber hinaus fehlten in Modul 4 B die Angaben zur Nachbeobachtungsdauer für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Diese Angaben lagen auch im Studienbericht nicht vor und konnten daher (zumindest für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) nicht ergänzt werden. Die mittlere Beobachtungsdauer für die Nebenwirkungen konnte anhand der Informationen im Studienbericht ermittelt werden.

Population

In die Studie CA209-017 wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie mit einem ECOG-PS 0 bis 1 eingeschlossen. Weiterhin sollten sich die Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden oder aber an wiederkehrender oder fortschreitender Krankheit nach multimodaler Therapie leiden.

Aus den vom pU zitierten Erläuterungen zum Beratungsgespräch des G-BA folgt, dass sich die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden sollen. Laut den Einschlusskriterien der Studie waren zwar auch Patienten für den Studieneinschluss geeignet, die an wiederkehrender oder fortschreitender Krankheit nach multimodaler Therapie litten. Es wurden jedoch fast ausschließlich Patienten im Stadium IIIB oder IV eingeschlossen (99,3 %). Die in der Studie untersuchte Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Fragestellung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CA209-017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies begründete er zum einen damit, dass rund 88,6 % der Patienten aus den westlichen Industrieländern (inklusive Deutschland) kommen und 92,6 % der Patienten der ethnischen Gruppe „weiß“ angehören.

Zum anderen führte der pU eine retrospektive Beobachtungsstudie an (LENS-Studie) [8-10], die auf Patientendaten aus Deutschland, Frankreich, Spanien und Italien basiert. Bei der Gegenüberstellung der demographischen Eigenschaften der Patienten beider Studien (Kohorte

II der LENS-Studie und Studie CA209-017) kam der pU zu dem Schluss, dass die Studienpopulationen in Bezug auf Alter, Geschlecht und Krankheitsstadium vergleichbar seien.

Schließlich verwies der pU noch darauf, dass das Subgruppenmerkmal Region (Europa versus Nicht-Europa) kein Effektmodifikator sei. Die bei diesem Subgruppenmerkmal gefundene Interaktion führte er auf zu erwartende falsch-positive Ergebnisse zurück.

Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse mit Blick auf die untersuchte Patientenpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind. Da in der Studie CA209-017 jedoch keine Patienten mit ECOG-PS 2 eingeschlossen waren, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU beurteilte das Verzerrungspotenzial der Studie CA209-017 auf Studienebene als niedrig. Dieser Beurteilung wurde gefolgt. Die Auswirkung der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene beurteilt und gegebenenfalls entsprechend kommentiert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde vom pU ebenfalls niedrig eingeschätzt. Dieser Einschätzung wurde gefolgt.

Die Daten zur Morbidität (LCSS und EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LCSS) sowie zu den SUE waren aus folgenden Gründen nicht verwertbar: Bereits zu Studienbeginn lagen für die Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität nur für weniger als 70 % der Patienten Daten vor. Bei der Erhebung der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden auch Progressionsereignisse der Grunderkrankung als UE dokumentiert. Bei den SUE lässt der hohe Anteil von Progressionsereignissen der Grunderkrankung keine sichere Aussage über höheren oder geringeren Schaden zu (siehe Abschnitt 2.5.1.2). Für diese Endpunkte entfiel daher eine reguläre Beurteilung des Verzerrungspotenzials. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diesen Nutzenendpunkten ein hohes und den SUE ein niedriges Verzerrungspotenzial zugeschrieben hat.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) merkte der pU die Möglichkeit einer Verzerrung bei Vorliegen informativer Zensierung an, beurteilte das Verzerrungspotenzial allerdings mit niedrig. Dieser Einschätzung wurde nicht gefolgt, das Verzerrungspotenzial wurde mit hoch beurteilt. Die Beobachtungszeit für die Überlebenszeitanalyse wird durch Toxizität beziehungsweise durch in der Studie als Krankheitsprogression gewertete Ereignisse gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen dieser Krankheitsprogression

oder dem erwarteten Fehlen eines weiteren klinischen Nutzens beziehungsweise der Toxizität einerseits und schweren UE andererseits liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Überlebenszeitanalyse informativ sind. Bei einem geschätzten Verhältnis der Beobachtungszeit des Docetaxel-Arms gegenüber der des Nivolumab-Arms von 56 % (Schätzung des Beobachtungszeitverhältnisses aus den für die Schadenendpunkte berichteten medianen Behandlungsdauern plus 30 Tage Nachbeobachtung) ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Betrachtet man die mittleren Beobachtungszeiten, beträgt das Verhältnis 50 % (3,39 Monate / 6,75 Monate).

Der pU beurteilte das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE mit hoch, da eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann. Dieser Einschätzung wurde gefolgt. Zusätzlich tragen wie bei dem Endpunkt schwere UE die unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen und die potenzielle informative Verzerrung zu dem hohen Verzerrungspotenzial bei.

Die Daten zu den spezifischen UE (Myalgie, periphere Neuropathie, Alopezie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) wurden nur zu qualitativen Aussagen herangezogen. Über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzte relative Risiken stellen bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten keine adäquate Auswertung dar, fanden aber eingeschränkte, qualitative Berücksichtigung in der vorliegenden Nutzenbewertung, ohne dass die Größe des Effekts quantifizierbar wäre. Auch für diese Endpunkte entfiel eine reguläre Beurteilung des Verzerrungspotenzials.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie CA209-017 war er definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der pU hat den Endpunkt PFS in Abschnitt 4.2.5.4 des Moduls 4 B als relevante Analyse zur umfassenden Darstellung der Mortalität benannt, da der Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund

von Cross-over und Folgetherapien verzerrt sein kann. Dabei nahm der pU Bezug auf eine Leitlinie der EMA, in der PFS als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird [11,12]. Im vorliegenden Dossier stellte der pU die Ergebnisse zum PFS zusätzlich dar, zog sie jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Unter dem Endpunkt PFS wurden in der Studie sowohl Progressionsereignisse nach RECIST Version 1.1 als auch Todesfälle erfasst. Da die Beurteilung der Progression nach RECIST Version 1.1 allein auf Basis bildgebender Verfahren erfolgte und nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik, ist das PFS in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant.

- Objektive Ansprechrates: nicht eingeschlossen

Ebenfalls Bezug nehmend auf die Leitlinie der EMA [11,12], stellte der pU in seinem Dossier auch die Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrates (Anzahl von Patienten mit bestätigtem komplettem oder partiellen Ansprechen) sowie die Häufigkeiten in den einzelnen Kategorien des besten Ansprechens dar. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung sah der pU diesen Endpunkt als wichtige Zusatzanalyse an, er leitete jedoch auch aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen ab.

Da das Tumorsprechen in der eingeschlossenen Studie analog zum PFS mithilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt wurde, ist es ebenfalls nicht patientenrelevant und ging nicht in die vorliegende Bewertung ein.

- Symptomatik gemäß LCSS: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der Fragebogen LCSS ist ein indikationsspezifisches Instrument aus 9 Fragen, das für die Darstellung der Symptomatik der Erkrankung (die ersten 6 Fragen der Symptombeschreibung) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragen 7 bis 9) herangezogen wurde. Der Fragebogen ist validiert [13,14].

Der zur Messung der Symptomatik vorgesehene Teil des Instruments besteht aus Symptomen, die mit einzelnen Fragen erhoben werden (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, blutiger Auswurf und Schmerz). Die Einschätzung durch den Patienten erfolgt über eine VAS mit Werten zwischen 0 und 100, wobei 0 der besten und 100 der schlechtesten möglichen Bewertung entspricht. Höhere Werte aus der Skala bedeuten eine Verschlechterung der Symptome. Ergänzt werden kann dieser Patientenfragebogen noch durch einen optionalen vom Prüfarzt auszufüllenden Fragebogen, der in der vorliegenden Studie nicht verwendet wurde.

In Übereinstimmung mit dem pU wurden die Fragen 1 bis 6 der LCSS der Morbidität zugeordnet. Für den Endpunkt Symptomatik gemäß LCSS legte der pU in Modul 4 B als Hauptanalyse MMRM Auswertungen zur Änderung der Mittelwerte zu Studienbeginn vor. Diese wurden vom pU durch die folgenden Sensitivitätsanalysen ergänzt:

- 1) Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine MID von 10 mm)
- 2) Rate an Patienten mit einer einmaligen Verbesserung (definiert über eine MID von 10 mm) des Indexwerts zur Woche 12
- 3) Veränderung des Indexwerts zu Studienbeginn (Kovarianzanalyse) zu jedem Erhebungszeitpunkt

Bereits zu Studienbeginn lagen für die Symptomatik lediglich für 69 % (Nivolumab-Arm) beziehungsweise 63 % der Patienten (Docetaxel-Arm) Daten vor. Die vorgelegten Analysen beruhen auf den Daten von nur noch etwa 65 % (Nivolumab-Arm) beziehungsweise 61 % der Patienten (Docetaxel-Arm) und sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Eine Analyse zu den Ursachen fehlender Werte wurde vom pU nicht vorgelegt.

Eine Analyse der Rate der Patienten mit einer einmaligen Verbesserung, die ausschließlich für den Indexwert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS zur Woche 12 (mit der Möglichkeit, dass dieser verbesserte Zustand nur kurz anhält) vorlag, ist bei dem zu erwartenden eher progredienten Krankheitsverlauf in dieser Fragestellung wenig informativ.

Zusätzlich legt der pU keine ausreichenden Analysen zur Validierung der MID vor. Der pU hat sich lediglich auf eine Arbeit bezogen, zu der nur ein Abstract vorliegt [15]. Für diesen Endpunkt lagen auch im Rest des Dossiers (z. B. in Modul 5) keine verwertbaren Auswertungen vor.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands und enthält zusätzlich eine VAS [16]. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechterster Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.

Abweichend vom pU wurde für die vorliegende Nutzenbewertung der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

In Modul 4 B legte der pU MMRM Auswertungen zur Änderung der Mittelwerte zu Studienbeginn vor. Diese wurden vom pU ergänzt durch Sensitivitätsanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine MID von 7 mm) und zum zeitlichen Verlauf der Veränderung zu Studienbeginn (Kovarianzanalyse). Bereits zu Studienbeginn lagen für den Endpunkt Gesundheitszustand lediglich für 72 % (Nivolumab-Arm) beziehungsweise 64 % der Patienten (Docetaxel-Arm) Daten vor. Die vorgelegten Analysen beruhen auf den Daten von nur noch 69 % (Nivolumab-Arm) beziehungsweise 62 % der Patienten (Docetaxel-Arm) und sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Eine Analyse zu den

Ursachen fehlender Werte wurde vom pU nicht vorgelegt. Für diesen Endpunkt lagen auch im Rest des Dossiers (z. B. in Modul 5) keine verwertbaren Auswertungen vor.

Darüber hinaus definierte der pU bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung die Verschlechterung über eine MID von 7 mm, die die Untergrenze der in der Literatur beschriebenen Spanne von 7 bis 10 mm darstellt [17]. Es ist nicht adäquat, für eine Auswertung nur die Untergrenze der genannten Spanne heranzuziehen, zumal die Wahl dieser Grenze nicht in dem vom pU zur Verfügung gestellten statistischen Analyseplan und Studienprotokoll der Studie CA209-017 prädefiniert war. Sachgerecht wäre mindestens eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse basierend auf der oberen Spanne (10 mm) als MID.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der zur Messung der gesundheitsbezogener Lebensqualität vorgesehene Teil des Instruments (Fragen 7 bis 9) besteht aus Fragen zur Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Einschätzung durch den Patienten erfolgt über eine VAS mit Werten zwischen 0 und 100, wobei 0 der besten und 100 der schlechtesten möglichen Bewertung entspricht. Höhere Werte aus der Skala bedeuten eine Verschlechterung der Symptome. Ergänzt werden kann dieser Patientenfragebogen noch durch einen optionalen vom Prüfarzt (und daher nicht patientenrelevanten) auszufüllenden Fragebogen, der in der vorliegenden Studie nicht verwendet wurde.

Der pU legte in Modul 4 B als Hauptanalyse MMRM Auswertungen zur Änderung der Mittelwerte der 3 Einzelfragen sowie eines Indexwertes (Summe der Einzelwerte) zu Studienbeginn vor. Darüber hinaus führte er Sensitivitätsanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine MID von 30 mm) und der Veränderung des Indexwerts zu Studienbeginn (Kovarianzanalyse) zu jedem Erhebungszeitpunkt durch.

Die vorgelegten Analysen beruhen auf den Daten von nur noch knapp 65 % (Nivolumab-Arm) beziehungsweise 61 % der Patienten (Docetaxel-Arm) und sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Eine Analyse zu den Ursachen fehlender Werte wurde vom pU nicht vorgelegt. Es lagen auch im Rest des Dossiers (z. B. in Modul 5) keine verwertbaren Auswertungen für diesen Endpunkt vor.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D Index Wert: nicht eingeschlossen

Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen mit jeweils 3 Antwortkategorien. Diese ordnete der pU der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu.

Für den Indexwert und die Werte der einzelnen Domänen legte der pU in Modul 4 B MMRM Auswertungen zur Änderung der Mittelwerte zu Studienbeginn vor, sowie eine Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung für den Indexwert.

Es lagen keine Angaben dazu vor, wie der Indexwert ermittelt wurde und ob er anhand von Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt wurde. Die Auswertungen auf Basis der der einzelnen Dimensionen können nicht interpretiert werden, da den Messwerten keine arithmetischen Eigenschaften zugeordnet werden können [16].

Darüber hinaus gelten die bereits für die EQ-5D VAS beschriebenen Einschränkungen bezüglich des Anteils der in den Analysen berücksichtigten Patienten und der Verwendung der unteren MID-Grenze bei der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung.

Nebenwirkungen

In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, zu bevorzugen. Hierbei kommt in erster Linie das mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzte Hazard Ratio infrage.

Der pU hat in Modul 4 B für die UE aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen (siehe Abschnitt 2.3.1.2) Auswertungen zur Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses zwischen Beginn der Studienbehandlung und 30 Tagen nach ihrer Beendigung dargestellt.

In der Studie CA209-017 wurden jedoch die UE 100 Tage nach dem Ende der randomisierten Behandlungsphase zusätzlich erfasst. Diese Daten wären aufgrund der längeren Beobachtungszeit zu bevorzugen. Im Dossier lagen jedoch für diesen späteren Zeitpunkt ausschließlich Daten vor, die eine Schätzung der Effekte über naive Proportionen ermöglicht hätten. Eine solche Auswertung wäre jedoch nicht adäquat. Darüber hinaus wären die auf dem sogenannten „worst grade“ basierten Auswertungen für die schweren UE auf Basis der längeren Nachbeobachtung (100 Tage) im Vergleich zur kürzeren Nachbeobachtung (30 Tage) stark verfälscht, da zum späteren Zeitpunkt mehr Patienten des Schweregrades 5 (entspricht dem Zustand Tod), die im früheren Studienverlauf jedoch ein relevantes Ereignis des Grades 3 oder 4 hatten, nicht in die Analyse eingehen würden.

Für die Bewertung der Nebenwirkungen wurden daher die Analysen des pU aus Modul 4 B basierend auf der 30-Tage-Nachbeobachtungsvisite herangezogen. Es ist jedoch anzumerken, dass sich die Ereignisraten der UE zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten bis auf die Ergebnisse zu dem Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) nur unwesentlich unterschieden.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wurde nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der Endpunkt SUE wurde in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die Ergebnisse waren jedoch aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht sinnvoll interpretierbar.

Es ging aus den Studienunterlagen nicht klar hervor, wie mit der Progression der Grunderkrankung bei der Dokumentation der UE umzugehen war. In dem Studienprotokoll der Studie CA209-017 findet sich lediglich die Angabe, dass Krebs immer als SUE aufzufassen war. In der entsprechenden Ausfüllhilfe wird Progression nicht erwähnt. In der Ausfüllhilfe zu nicht schwerwiegenden UE hingegen ist vermerkt, dass Progression nicht als UE dokumentiert werden musste.

Die tatsächlich erfassten SUE enthalten aber hohe Anteile an Ereignissen, die darauf hinweisen, dass die Krankheitsprogression (zumindest teilweise) als SUE dokumentiert wurde (siehe Tabelle 24 in Anhang B). Für die Bewertung wäre es aber erforderlich, Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ohne die Erfassung der Krankheitsprogression heranzuziehen, um eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Nivolumab zu ermöglichen.

- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen

Auch für diesen Endpunkt lagen keine Angaben dazu vor, wie mit einer Progression der Grunderkrankung bei der Erfassung zu verfahren war. Anhand der Studienergebnisse (siehe Tabelle 26 in Anhang B) war jedoch ersichtlich, dass unter diesem Endpunkt vergleichsweise wenige Progressionsereignisse erfasst wurden und diese auf beide Arme annähernd gleich verteilt waren, sodass die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. Darüber hinaus ist der Effekt zugunsten von Nivolumab so deutlich, dass die zusätzliche Betrachtung der Ereignisse der Krankheitsprogression diesen Effekt nicht infrage stellt.

- Schwere UE (CTCAE Grad 3-4): eingeschlossen

Auch für diesen Endpunkt lagen keine Angaben dazu vor, wie mit einer Progression der Grunderkrankung bei der Erfassung zu verfahren war. Anhand der Studienergebnisse war ersichtlich, dass unter diesem Endpunkt 3,1 bis 10,7 % der Ereignisse im Nivolumab-Arm und 2,3 bis 7,0 % der Ereignisse im Docetaxel-Arm Progressionsereignisse waren. Der Effekt zugunsten von Nivolumab war jedoch so deutlich, dass die Mitberücksichtigung der Ereignisse der Krankheitsprogression diesen Effekt nicht infrage stellt, sodass die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis für die Nutzenbewertung herangezogen wurden.

- Arzneimittelbedingte UE: nicht eingeschlossen

Der pU hat als Zusatzanalyse Ergebnisse für unterschiedliche arzneimittelbedingte UE (Gesamtrate UE, schwere UE [CTCAE Grad 3-4], SUE und Abbruch wegen UE) vorgelegt, die er als Arzneimittelnebenwirkungen bezeichnet. Diese zusätzlichen Analysen wurden nicht herangezogen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird.

- Spezifische UE: teilweise eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor

Um dem Wirkmechanismus von Nivolumab Rechnung zu tragen, hat der pU weiterhin Auswertungen zu spezifischen immunvermittelten UE vorgelegt. Da sie jedoch eine Teilmenge der untersuchten UE darstellen, wurden sie vom pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Auswahl der spezifischen UE erfolgte nach folgenden Leitprinzipien:

- 1) UE, die sich in Art, Häufigkeit oder Schwere von UE unterscheiden können, die von Nicht-Immuntherapien verursacht werden
- 2) UE, die zu ihrer Behandlung einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) bedürfen können
- 3) UE, bei denen frühzeitige Erkennung und Behandlung eine schwere Toxizität abschwächen können.
- 4) UE, für welche mehrfache Ereignisbezeichnungen zu benutzen sind, um eine einzelne UE-Art zu beschreiben, und die somit die Zusammenfassung verschiedener Bezeichnungen zur vollständigen Charakterisierung notwendig machen können.

Die Einschätzung des pU, dass die spezifischen UE grundsätzlich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten, weil sie eine Teilmenge der UE darstellen, wird nicht geteilt. Gleichzeitig können mit den vom pU genannten Leitprinzipien auch keine messsichere Operationalisierung immunologischer UE zur Bestimmung des Zusatznutzens abgeleitet werden, wenngleich sie zur Signaldetektion im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprogramms geeignet sein mögen.

In der vorliegenden Bewertung wurden zunächst die naiven Proportionen der in der Studie CA209-017 häufig aufgetretenen UE (Anhang B) auf potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hin gesichtet. Es wurden dabei die folgenden UE identifiziert: Myalgie (Preferred Term [PT]), periphere Neuropathie (PT), Alopezie (PT) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (System Organ Class [SOC], schwere UE mit CTCAE Grad 3-4). Da für die so ausgewählten UE keine Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum ersten Ereignis vorlagen, wurden die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Studienarmen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) als so unsicher betrachtet, dass nur eine qualitative Interpretation der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignis erfolgte.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat Analysen zu einer Vielzahl von Subgruppenmerkmalen vorgelegt. Von diesen wurden die Region I (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt), die Altersgruppe III (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), das Geschlecht (männlich, weiblich) und die Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) berücksichtigt. Zur Beschreibung der Krankheitsschwere wurden weiterhin der ECOG-PS (0, 1) und das Krankheitsstadium (IIIB, IV) eingeschlossen. Da der Wirkmechanismus von Nivolumab über den PD-L1 Rezeptor erfolgt, wurde auch der PD-L1-Status (positiv, negativ / nicht quantifizierbar) als potenzieller Effektmodifikator herangezogen.

Von den vorgelegten Analysen zum Alter wurde zunächst die Altersgruppe III ausgewählt, da diese durch die 3 Kategorien mehr Informationen liefert als die (ebenfalls prädefinierten) Altersgruppen I (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und II (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Die paarweise Betrachtung benachbarter Subgruppen für die Endpunkte mit relevanter Effektmodifikation ergab jedoch, dass zwischen den Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 bis < 75 Jahre keine bedeutsame Heterogenität vorlag. Aus dieser Prüfung resultierte, dass die Betrachtung der Altersgruppe II geeigneter war. Die Altersgruppe IV (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre bis < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre) war nicht prädefiniert, wenngleich auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

Der pU hat die vorliegende Studie der Evidenzstufe Ib zugeordnet und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Auf Endpunktebene bewertete er das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere UE (CTCAE Grad 3-4) und SUE ebenfalls als niedrig. Der Einschätzung des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben wurde gefolgt. Abweichend vom pU wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) als hoch eingeschätzt, während die Ergebnisse zu SUE aufgrund des hohen Anteils von Progressionsereignissen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar waren. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.

Zu dem Verzerrungspotenzial der übrigen für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkte (Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Abbruch wegen UE), hat der pU an dieser Stelle keine Angaben gemacht. Dem Abschnitt 4.3.1.3 des Moduls 4 B ist jedoch zu entnehmen, dass er das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch betrachtet. Abweichend vom pU wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität jedoch als nicht verwertbar eingestuft. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.

Schließlich hat der pU angegeben, dass sich aus seiner Sicht aus der Studie CA209-017 ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten ließe. Dies begründete er damit, dass es in onkologischen Indikationen üblich sei, nur eine Phase-III-Zulassungsstudie vorzulegen. Darüber hinaus führte er aus, dass die Studie CA209-017 aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils vorzeitig beendet wurde, damit auch die Patienten im Docetaxel-Arm im Rahmen einer Extensionsphase von Nivolumab profitieren können. Weiterhin verwies der pU auf die hohe Anzahl von Studienzentren, die sehr kleinen p-Werte und die über alle untersuchten Subgruppen hinweg aus seiner Sicht konsistenten Ergebnisse.

Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung gestellt, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Dies gilt unabhängig von der Indikation und dem Vorgehen der Zulassungsbehörden. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, so sind an diese Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen. Diese Anforderungen erfüllt die vorgelegte Studie aus den zuvor beschriebenen Gründen nicht.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

In Ermangelung direktvergleichender Studien von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, hat der pU die Studie CA209-017 als bestverfügbare Evidenz herangezogen. Die Aussagekraft der Nachweise für diese Patientengruppe stufte er aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials durch die Übertragung der Ergebnisse als niedrig ein.

Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Abweichend vom pU wurde die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist, als nicht gegeben angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), sodass für diese Population keine Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber BSC getroffen werden kann.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

Für erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, hat der pU für Nivolumab einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel abgeleitet.

Er begründete dies mit den statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Nivolumab für die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS, schwere UE (CTCAE Grad 3-4), SUE und Therapieabbruch wegen UE.

Der pU leitete den Zusatznutzen ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation ab, stellte jedoch auch die Subgruppenanalysen zu dem Merkmal Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) dar. Die Hinweise oder Belege für eine Effektmodifikation durch das Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) bewertete der pU als „Zufallsbefunde“. Als Argument führte er die geringe Größe der Gruppe der über 75-jährigen Patienten an. Er leitete insgesamt für jede der beiden Subgruppen einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit des vorgelegten Vergleichs wurde vom pU abgewichen. Wie in Abschnitt 2.7.2.8.1 begründet, lässt sich aus der Studie CA209-017 maximal ein Hinweis ableiten. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität und SUE nicht zur Abwägung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Auch hinsichtlich der Effektmodifikation durch das Alter wurde von der Einschätzung des pU abgewichen. Die geringe Gruppengröße der Patienten ≥ 75 Jahre stellt das Ergebnis des Interaktionstests grundsätzlich nicht infrage.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5.1 dargestellt.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, sah der pU die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-017 als gegeben an und leitete einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu BSC ab. Die Herabstufung des Ausmaßes begründete der pU mit der Unsicherheit bei der Einschätzung der Verträglichkeit von Nivolumab verglichen mit BSC. Die Wahrscheinlichkeit stuft er in Hinblick auf das hohe Verzerrungspotenzial durch die Übertragung der Ergebnisse herab.

Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt, da bereits die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist, als nicht gegeben angesehen wird (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels sind – laut Fachinformation – erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie [3].

Im Beratungsgespräch des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird konkretisiert, dass sich die Patienten im Stadium IIIB/IV nach UICC (Union for International Cancer Control) befinden. Die GKV-Zielpopulation unterteilt sich weiterhin in Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel

- geeignet sind (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein) oder
- nicht geeignet sind (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

Insgesamt sind die Erkrankung und ihre Therapie plausibel und ausführlich dargestellt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass Nivolumab bei guter Verträglichkeit und gut behandelbaren Nebenwirkungen eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirke.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Als Ausgangswert für seine Berechnungen entnimmt der pU Angaben zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2009 bis 2011 und für 2014 einem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) [18]. Für 2015 schätzt der pU unter der Annahme eines linearen Anstiegs 56 392 neu erkrankte und 80 165 prävalente (5-Jahres-Prävalenz) Fälle, welche das Minimum beziehungsweise Maximum einer Spanne bilden.

Mit 4 weiteren Rechenschritten reduziert der pU diese Patientengruppe auf die Zielpopulation. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert.

1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil aus Angaben von 2 Registeranalysen: Der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung

durch klinische Krebsregister (KoQK) [19] sowie des Tumorregisters München (TRM) [20] und errechnet dann den Mittelwert der beiden Angaben (81,2 %).

2) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV nach UICC

Den Anteil der Patienten in Stadium IIIB/IV entnimmt der pU den Krebsregistern ADT/KoQk [19] und TRM [20] sowie einer deutschen Kohortenstudie [21] und errechnet wiederum den Mittelwert (54,7 %).

3) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV mit plattenepithelialer Histologie

Den Anteil dieser Patienten bestimmt der pU anhand der 1. Kohorte der deutschen Patienten der Lens-Studie (35,9 %) [10,22]. Hierbei handelt es sich um eine vom pU beauftragte nicht interventionelle Studie, bei der im Zeitraum von 2009 bis 2014 Lungenkrebspatienten in 4 europäischen Ländern, unter anderem in Deutschland, untersucht wurden. Kohorte 1 bildeten diagnostizierte Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV.

4) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV und plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie

Der pU definiert die Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, als Patienten mit Progression nach einer Erstlinienchemotherapie oder mit einer Erhaltungchemotherapie nach einer systemischen Erstlinientherapie. Den Anteil dieser Patienten ermittelt der pU wieder auf Basis der Daten der deutschen Patienten in der 1. Kohorte der Lens-Studie [10,22], in welcher 89,2 % eine systemische Erstlinientherapie erhielten und davon gemäß seiner Definition 60,6 % für eine Zweitlinientherapie infrage kommen.

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 87,1 % GKV-Versicherten ergeben sich laut pU 4231 bis 6015 Patienten als GKV-Zielpopulation.

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Best Supportive Care angezeigt ist, zieht der pU die Daten der deutschen Patienten der 2. Kohorte der Lens-Studie heran [10]. In der Kohorte 2 wurden nur Patienten betrachtet, die mit einer Zweitlinientherapie beginnen. Demnach haben 87,2 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 bis 2 und 12,8 % der Patienten einen ECOG-PS von 2 bis 4. Die Anzahl der Patienten mit ECOG-PS 2 wurde dabei zu gleichen Teilen auf die beiden Gruppen aufgeteilt. Daraus ergeben sich 3689 bis 5245 Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel in Frage kommen und 542 bis 771 Patienten, die für BSC infrage kommen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland ist für diese Zielpopulation sehr unsicher. Die vom pU ermittelten Anteilswerte liegen aber im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC überwiegend in einem plausiblen Bereich. Auch die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung.

Zur Ermittlung der Patienten mit Lungenkarzinom zieht der pU ausschließlich die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 als Obergrenze heran. Patienten, die im Jahr 2015 sterben, berücksichtigt der pU damit nicht. Die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 stellt somit die Untergrenze dar. Als Obergrenze ist die Addition der 5-Jahres-Prävalenz für 2014 und der Inzidenz für 2015 anzusehen.

Beim Anteil der Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, liegt wahrscheinlich eine Überschätzung vor, da beim Vorgehen des pU nicht sichergestellt ist, dass alle diese Patienten eine Zweitlinientherapie tatsächlich beginnen. Deshalb ist davon auszugehen, dass der Anteil dieser Patienten geringer ist als vom pU angenommen. Ein Hinweis hierauf zeigt sich in dem vom pU eingereichten Bericht zur Lens-Studie [10], dem zu entnehmen ist, dass von allen Patienten im Stadium IIIB/IV mit plattenepithelialer Histologie 37,2 % einen progredienten Verlauf zeigen oder eine Zweitlinientherapie beginnen. Da bei den hier eingeschlossenen Patienten mit progredientem Verlauf unklar bleibt, wie viele eine Zweitlinienchemotherapie beginnen, kann dieser Anteil noch immer eine Überschätzung darstellen. Darüber hinaus wurde dieser Anteil anhand der Daten aller internationalen Studienteilnehmer und nicht nur anhand der Daten der deutschen Patienten berechnet. Übernimmt man diesen Anteil dennoch unter Beibehaltung der Angaben des pU für die weiteren Anteilsberechnungen und geht zugleich von einer Addition der Prävalenz des Jahres 2014 und Inzidenz des Jahres 2015 als absoluter Obergrenze und der 5-Jahres-Prävalenz für 2015 als Untergrenze aus, ergibt sich im Vergleich zu den Angaben des pU eine größere Spanne für die GKV-Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz aus. Er leitet dies aus den Angaben des RKI ab, aus welchen er einen linearen Trend berechnet [18].

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht für die erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Behandlung mit Docetaxel geeignet sind, einen erheblichen Zusatznutzen und für die Patienten, die nicht für die Behandlung mit Docetaxel geeignet sind, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. In der Nutzenbewertung ließen sich jedoch Subgruppen in der Population der Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel geeignet sind, mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens identifizieren. Dadurch werden diese Patienten in 2 Altersgruppen unterteilt: Patienten unter 75 Jahre und Patienten im Alter von 75 Jahren und älter.

Aus den vom pU verwendeten Krebsregistern ADT/KoQk [19] und TRM [20] ergibt sich, dass rund 78 % der Lungenkrebs- beziehungsweise NSCLC-Patienten unter 75 Jahre und

22 % über 75 Jahre alt sind. Aussagen zur Altersverteilung der Lungenkrebs-beziehungsweise NSCLC-Patienten nach ECOG-Performance Status und damit zur Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel geeignet sind und in die entsprechenden Altersgruppen fallen, sind aufgrund fehlender Datenquellen nicht möglich.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, die chemotherapeutisch vorbehandelt wurden, folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist: Docetaxel
- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist: BSC

Der G-BA beschreibt BSC als diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet und konkretisiert, dass tumorspezifische Therapien in der Regel nicht Bestandteil einer BSC sind. Entsprechend diesen Vorgaben listet der pU anhand einer S3-Leitlinie [23] Symptome und medikamentöse sowie nichtmedikamentöse Therapien detailliert auf, die im Rahmen einer BSC zur Anwendung kommen können. Die Kosten werden bei den medikamentösen Therapien nicht anhand der Behandlungsdauern und Verbrauchsangaben in den Fachinformationen und der Kostenangaben in der Lauer-Taxe ermittelt, sondern auf Basis von definierten Tagesdosen (defined daily dose, DDD) und unter Verwendung des Arzneimittelverordnungsreports. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab und Docetaxel sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,4]. Die Gabe von Nivolumab erfolgt alle 2 Wochen intravenös, die von Docetaxel in einem 3-wöchigen Zyklus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab und Docetaxel sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,4].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab und Docetaxel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2015 (erstmalige Listung von Nivolumab) beziehungsweise vom 01.06.2015 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Nivolumab und Docetaxel nur die Pauschalen der Hilfstaxe zur Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen sowie zusätzlich bei Docetaxel eine Begleitmedikation mit Dexamethason und begründet dieses Vorgehen mit der Spruchpraxis des G-BA [24,25].

Folgende zusätzliche GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Nivolumab [3] und unterscheiden sich von denen, die laut Fachinformation bei der Gabe von Docetaxel [4] anfallen: Infusionstherapie (EBM 02101) fällt in unterschiedlicher Häufigkeit an, Überwachung auf Pneumonitis, Überwachung auf Hepatitis, Überwachung auf Nephritis und Nierenfunktionsstörungen, Überwachung auf Endokrinopathien und Veränderung der Schilddrüsenfunktion.

Die Gabe von Dexamethason als Begleitmedikation von Docetaxel ist laut Fachinformation [4] nicht zwingend vorgeschrieben.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 108 311,32 € für Nivolumab und 24 088,08 € für Docetaxel, jeweils inklusive Kosten der Hilfstaxe.

Die Kosten für BSC betragen laut pU 0 bis 26 443,62 €.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der Patienten, die für die Behandlung mit Docetaxel geeignet sind, Nivolumab erhalten werden. Weiterhin geht der pU davon aus, dass auch ein Teil der Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommen, Nivolumab erhalten werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt in einer plausiblen Größenordnung, obwohl beim Anteil der Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, wahrscheinlich eine Überschätzung vorliegt und sich bei der Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015 als Untergrenze und der Addition der Prävalenz des Jahres 2014 und Inzidenz des Jahres 2015 bei der absoluten Obergrenze deutlich mehr Patienten mit Lungenkrebs ergeben würden.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Nivolumab und Docetaxel liegen trotz der oben genannten Unschärfen bei der Berücksichtigung der GKV-Zusatzleistungen in einem plausiblen Bereich. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Nivolumab und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Bis auf die Darstellung vom Wirkstoff Gemcitabin, der ausschließlich für die Erstlinientherapie zugelassen ist [26], ist die Beschreibung nachvollziehbar.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus richtig dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 B, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Annex IIB des European Public Assessment Reports) umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nivolumab ist bereits zugelassen als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms (siehe Dossierbewertung A15-27 [27]). Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab sind je nach Teilpopulation unterschiedlich.

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt	

BSC: best supportive care; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Nivolumab	Chemotherapeutisch vorbehandelte erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein)	3689–5245	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt in einer plausiblen Größenordnung, obwohl beim Anteil der Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, wahrscheinlich eine Überschätzung vorliegt und sich bei der Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015 als Untergrenze und der Addition der Prävalenz des Jahres 2014 und Inzidenz des Jahres 2015 zur Abschätzung der absoluten Obergrenze eine größere Spanne der Patienten mit Lungenkrebs ergeben würden. Aus den vom pU verwendeten Krebsregistern ADT/KoQk [19] und TRM [20] ergibt sich, dass rund 78 % der Lungenkrebs- bzw. NSCLC-Patienten unter 75 Jahre und 22 % über 75 Jahre alt sind. Aussagen zur Altersverteilung der Lungenkrebs- bzw. NSCLC-Patienten nach ECOG Performance Status und damit zur Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel geeignet sind und in die entsprechenden Altersgruppen fallen, sind aufgrund fehlender Datenquellen nicht möglich.
	davon		
	Alter < 75 Jahre	keine Angabe im Dossier	
	Alter ≥ 75 Jahre	keine Angabe im Dossier	
	Chemotherapeutisch vorbehandelte erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein)	542–771	
a: Angaben des pU ADT/KoQk: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren/ Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; TRM: Tumorregister München; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, die chemotherapeutisch vorbehandelt wurden	108 311,32 ^{a, b}	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten liegen trotz Unschärfen bei der Berücksichtigung der GKV-Zusatzleistungen in einem plausiblen Bereich.
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, die chemotherapeutisch vorbehandelt wurden und für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	24 088,08 ^{a, b}	
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, die chemotherapeutisch vorbehandelt wurden und für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	0–26 443,62 ^a	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angaben des pU b: inklusive Pauschalen für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.“

Die Behandlung mit Nivolumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

Nivolumab ist im Kühlschrank (2° C bis 8° C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden, eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 2° C bis 8° C nachgewiesen.

Nivolumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Patienten müssen während der Behandlung mit Nivolumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen ECOG Performance Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen, Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Nivolumab sind in der Anlage II der SmPC hinterlegt. BMS setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend der Anforderungen der Zulassungsbehörde ein.

- *Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes*

Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.

- *Die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“*

6 Literatur

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 27.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Accord Healthcare. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 22. Juli 2015]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/FI_DocetaxelAccord_MR_14.7.2014.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
6. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003657.pdf.
7. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18(10): 2095-2103.
8. Solem C, Gueron B, Penrod JR, Lees M, Macahilig C, Baeten S et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. Eur J Cancer 2015; 51(Suppl S3): S641.
9. Solem CT, Penrod JR, Lees M, Manley Daumont M, Macahilig CP, Baeten S et al. Resource utilization among advanced squamous and non-squamous non-small cell lung cancer patients receiving second-line treatment in France, Germany, Italy, and Spain: results of a retrospective medical chart review. Value Health 2015; 18(7): A450.
10. Bristol-Myers Squibb. Treatment patterns, outcomes and resource use study for advanced stage non-small cell lung cancer (squamous and non-squamous) in Europe: study CA209-116; non-interventional study report [unveröffentlicht]. 2015.

11. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
12. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
13. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies: sychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. Cancer 1994; 73(8): 2087-2098.
14. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Eur J Cancer 1993; 29A(Suppl 1): S51-S58.
15. Hollen PJ, Gralla RJ. Evaluating clinical versus statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). Lung Cancer 2000; 29(1 Suppl 1): 34.
16. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
17. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
18. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf.
19. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 21.02.2014 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/4.%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202012/Fachvortraege%20DKK%202012/Lunge_Update%20Epi_DKK2012.pdf.
20. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34; nicht-kleinzell. BC [online]. 19.05.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf.

21. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002560.
22. Bristol-Myers Squibb. LENS additional analyses; data on file [unveröffentlicht]. 2015.
23. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64(Suppl 2): e1-e164.
24. 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; Crizotinib [online]. 02.05.2013 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf.
25. 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; Afatinib [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
26. Fresenius Kabi. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. 13.10.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. (IQWiG-Berichte). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Fragestellung 1, Nivolumab versus Docetaxel)

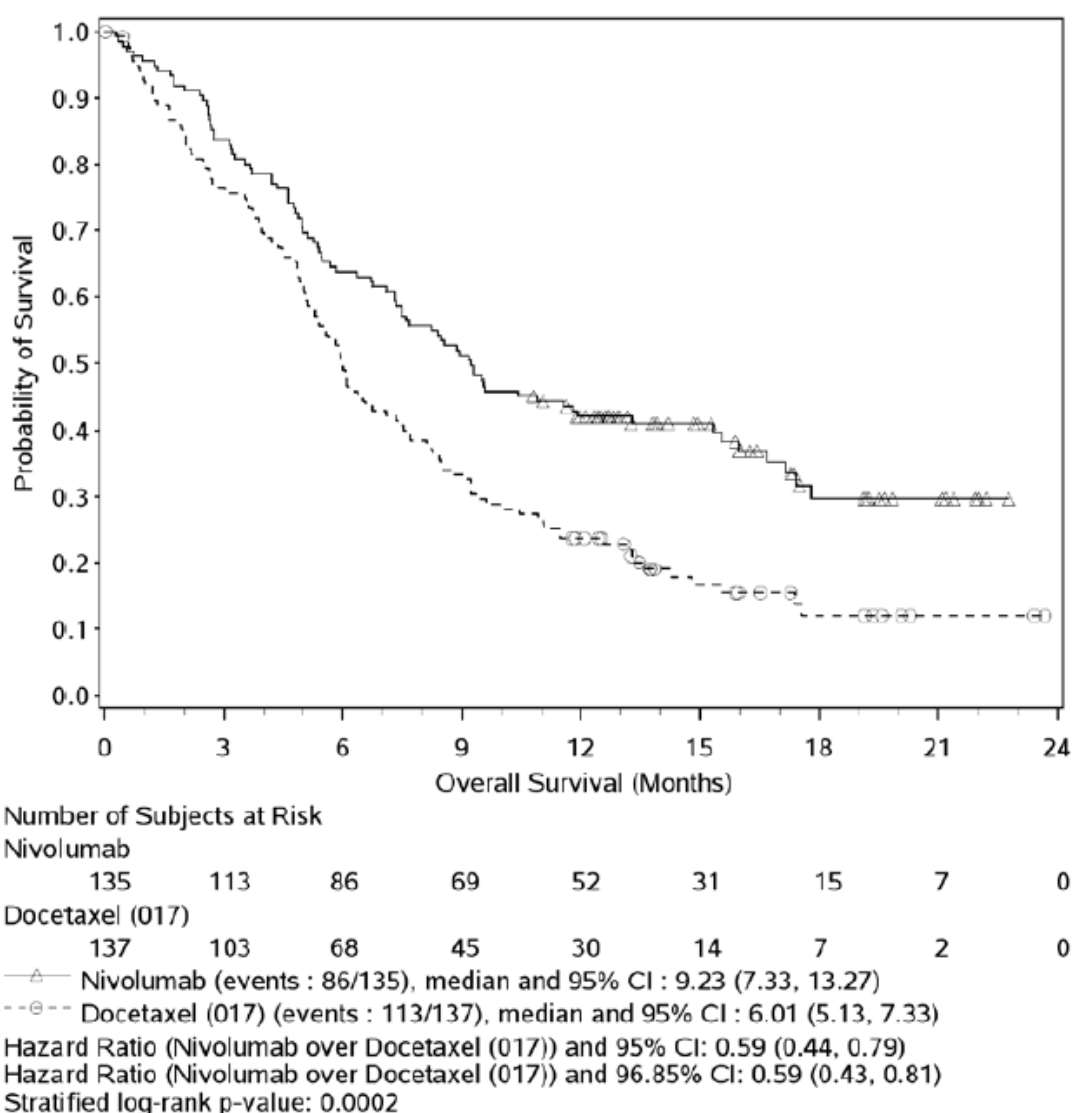


Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab versus Docetaxel

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1, Nivolumab versus Docetaxel)

Tabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage
Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 131	Docetaxel N = 129
CA209-017		
Gesamtrate UE	127 (96,9)	125 (96,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	86 (65,6)	68 (52,7)
Dyspnoe	48 (36,6)	38 (29,5)
Husten	41 (31,3)	24 (18,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	84 (64,1)	87 (67,4)
Ermüdung	40 (30,5)	51 (39,5)
Fieber	21 (16,0)	24 (18,6)
Asthenie	20 (15,3)	27 (20,9)
Ödem peripher	10 (7,6)	16 (12,4)
Schleimhautentzündung	3 (2,3)	13 (10,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	56 (42,7)	77 (59,7)
Diarrhoe	20 (15,3)	33 (25,6)
Übelkeit	20 (15,3)	32 (24,8)
Obstipation	17 (13,0)	20 (15,5)
Erbrechen	10 (7,6)	18 (14,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (40,5)	50 (38,8)
Appetit vermindert	32 (24,4)	35 (27,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (39,7)	54 (41,9)
Pneumonie	12 (9,2)	14 (10,9)
Skellett Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	51 (38,9)	52 (40,3)
Arthralgie	13 (9,9)	16 (12,4)
Myalgie	3 (2,3)	15 (11,6)
Erkrankungen des Nervensystems	45 (34,4)	57 (44,2)
Kopfschmerzen	18 (13,7)	9 (7,0)
Periphere Neuropathie	4 (3,1)	15 (11,6)
Untersuchungen	35 (26,7)	26 (20,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	33 (25,2)	43 (33,3)
Alopezien	1 (0,8)	29 (22,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (17,6)	73 (56,6)
Anämie	22 (16,8)	37 (28,7)
Neutropenie	2 (1,5)	43 (33,3)
febrile Neutropenie	0 (0)	14 (10,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage
Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 131	Docetaxel N = 129
CA209-017		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (16,0)	17 (13,2)
Progression eines malignen Neoplasmas	19 (14,5)	11 (8,5)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (12,2)	15 (11,6)
Herzerkrankungen	15 (11,5)	18 (14,0)
Gefäßerkrankungen	13 (9,9)	24 (18,6)
a: In der Studie wurde MedDRA Version 17.1 verwendet. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage
Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 131	Docetaxel N = 129
CA209-017		
Gesamtrate SUE	61 (46,6)	70 (54,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (13,7)	11 (8,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	18 (13,7)	9 (7,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (10,7)	23 (17,8)
Pneumonie	7 (5,3)	10 (7,8)
Infektion der oberen Atemwege	2 (1,5)	0 (0)
Infektion	1 (0,8)	2 (1,6)
Lungeninfektion	0 (0)	3 (2,3)
Sepsis	0 (0)	2 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (9,9)	18 (14,0)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2 (1,5)	1 (0,8)
Dyspnoe	2 (1,5)	2 (1,6)
Pneumonitis	2 (1,5)	0 (0)
Lungenembolie	2 (1,5)	2 (1,6)
respiratorische Insuffizienz	2 (1,5)	2 (1,6)
Hämoptoe	1 (0,8)	2 (1,6)
Lungenblutung	0 (0)	3 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (5,3)	3 (2,3)
Fieber	5 (3,8)	1 (0,8)
Asthenie	0 (0)	2 (1,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (4,6)	4 (3,1)
Hyperkalziämie	4 (3,1)	0 (0)
Dehydratation	2 (1,5)	3 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (3,8)	4 (3,1)
apoplektischer Insult	0 (0)	2 (1,6)
Herzerkrankungen	4 (3,1)	5 (3,9)
Vorhofflimmern	0 (0)	3 (2,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,3)	19 (14,7)
Anämie	2 (1,5)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,8)	4 (3,1)
febrile Neutropenie	0 (0)	13 (10,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage
Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 131	Docetaxel N = 129
CA209-017		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,5)	5 (3,9)
Dysphagie	2 (1,5)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,8)	2 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	2 (1,6)
a: In der Studie wurde MedDRA Version 17.1 verwendet. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige UE mit schwerstem CTCAE Grad 3–4 bzw. 5 (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)			
	Nivolumab N = 131		Docetaxel N = 129	
	Schweregrad nach CTCAE			
	3–4	5	3–4	5
CA209-017				
Gesamtrate UE nach schwerstem CTCAE Grad	52 (39,7)	15 (11,5)	77 (59,7)	17 (13,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (12,2)	2 (1,5)	15 (11,6)	8 (6,2)
Dyspnoe	7 (5,3)	0 (0)	8 (6,2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (4,6)	2 (1,5)	21 (16,3)	0 (0)
Ermüdung	3 (2,3)	0 (0)	11 (8,5)	0 (0)
Asthenie	0 (0)	0 (0)	9 (7,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (6,1)	0 (0)	10 (7,8)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (9,2)	0 (0)	8 (6,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (11,5)	0 (0)	16 (12,4)	1 (0,8)
Pneumonie	9 (6,9)	0 (0)	8 (6,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (3,8)	0 (0)	11 (8,5)	0 (0)
Untersuchungen	4 (3,1)	0 (0)	11 (8,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (3,8)	0 (0)	50 (38,8)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,8)	0 (0)	38 (29,5)	0 (0)
febrile Neutropenie	0 (0)	0 (0)	13 (10,1)	0 (0)
a: In der Studie wurde MedDRA Version 17.1 verwendet. bzw.: beziehungsweise; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Tabelle 26: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 131	Docetaxel N = 129
CA209-017		
Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UE	14 (10,7)	26 (20,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (3,8)	7 (5,4)
Pneumonitis	3 (2,3)	0 (0)
respiratorische Insuffizienz	2 (1,5)	2 (1,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (3,1)	2 (1,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	4 (3,1)	2 (1,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2,3)	3 (2,3)
Pneumonie	3 (2,3)	1 (0,8)
Untersuchungen	2 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,5)	7 (5,4)
Periphere Neuropathie	0 (0)	4 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	5 (3,9)
Asthenie	0 (0)	2 (1,6)
Ermüdung	0 (0)	2 (1,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (1,6)
a: In der Studie wurde MedDRA Version 17.1 verwendet. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, 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 der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Köhler, Michael; Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V. - DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind beziehungsweise die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?