



IQWiG-Berichte – Nr. 1074

**Nivolumab
(NSCLC) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-118
Version: 1.0
Stand: 11.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-118

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich, Kliniken Hirslanden, Bern

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Gertrud Egger
- Simone Johner
- Ulrike Lampert
- Fabian Lotz
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nivolumab, Ipilimumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-Nutzenbewertung, NCT03215706

Keywords: Nivolumab, Ipilimumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03215706

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Fragestellung 1: PD-L1-Expression \geq 50 %	15
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
2.4 Fragestellung 2: PD-L1-Expression $<$ 50 %	16
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	16
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	16
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	17
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	28
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	31
2.4.2.3 Ergebnisse	33
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	38
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	40
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	42
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	45
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 K, Abschnitt 3.2)	45
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	45
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	45
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	45

3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 K, Abschnitt 3.3).....	50
3.2.1	Behandlungsdauer	51
3.2.2	Verbrauch	51
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53
3.2.6	Versorgungsanteile	54
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	55
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	55
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	57
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
5	Literatur	62
Anhang A	– Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	4
Tabelle 3: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	26
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	27
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	29
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	32
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	34
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	39
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	41

Tabelle 15: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
Tabelle 16: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	56
Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	57
Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	46
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AESI	Adverse Events of special Interest (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASBI	Average Symptom Burden Index
AUC	Area under the Curve
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2020 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung 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, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 K, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 K, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

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

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

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

Studienpool

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

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

Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

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

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

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

Relevante Teilpopulation der Studie CA209-9LA

PD-L1 Status

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

Umsetzung der Arzneimittel-Richtlinie zur Anwendung von Carboplatin

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

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

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

Zusammenfassung

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

Morbidität

Symptomatik (LCSS ASBI)

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UEs

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: PD-L1-Expression ≥ 50 %

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

Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %

Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie

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

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

Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie

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

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

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

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

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

2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie

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

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

[AM-RL] [3]). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die durch den G-BA definierte Einschränkung berücksichtigt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

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

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab + Ipilimumab (Stand zum 05.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 01.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 05.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 05.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 15.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine geeigneten Studien.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression \geq 50 % legt der pU keine

Daten vor. Ein Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab + Ipilimumab (Stand zum 05.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 01.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 05.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 05.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 15.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CA209-9LA	ja	ja	nein	nein ^d	ja [4-6]	ja [7]
<p>a. nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel b. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.</p> <p>PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CA209-9LA herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Aus der Festlegung der Fragestellung (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Auswahl der Platinkomponente) ergeben sich Einschränkungen, die nur auf eine Teilpopulation der Studie CA209-9LA zutreffen. Dies wird im folgenden Abschnitt 2.4.1.2 näher begründet.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
CA209-9LA	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch bestätigtem nicht plattenepitheliale oder plattenepitheliale NSCLC im Stadium IIIB ^c oder IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und mit einem ECOG-PS ≤ 1 , ohne vorangegangene systemische Therapie ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a (N = 361) ▪ platinbasierte Chemotherapie^a (N = 358) davon relevante Teilpopulation ^e : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a (n = 181) ▪ platinbasierte Chemotherapie^a (n = 160) 	Screening: k. A. Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten oder Erreichen der maximalen Therapiedauer (24 Monate für Nivolumab + Ipilimumab) Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	103 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 08/2017–laufend Datenschnitte: 03.10.2019 ^g 09.03.2020 ^h	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Nach Angaben des pU befanden sich 98 % der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss im Stadium IV.</p> <p>d. bezogen auf das NSCLC-Stadium IIIB bzw. IV</p> <p>e. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 %, die entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) von Carboplatin behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation entspricht der vom pU vorgelegten Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 2.4.1.2).</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. geplant nach dem Auftreten von 322 Todesfällen</p> <p>h. geplant nach dem Auftreten von 402 Todesfällen</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CA209-9LA	<p>Nivolumab 360 mg i. v. alle 3 Wochen für maximal 24 Monate</p> <p>+</p> <p>Ipilimumab 1 mg/kg KG i. v. alle 6 Wochen für maximal 24 Monate</p> <p>+</p> <p>histologieabhängige Chemotherapie für maximal 2 Zyklen à 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ plattenepitheliale Histologie: Carboplatin AUC 6 i. v. + Paclitaxel 200 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus ▪ nicht plattenepitheliale Histologie^b: Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. + Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus <p><i>oder</i></p> <p>Carboplatin AUC 5–6 i. v. + Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Abbruch von Nivolumab musste auch die Therapie mit Ipilimumab beendet werden. Bei Abbruch von Ipilimumab, konnte Nivolumab fortgesetzt werden. ▪ Bei Abbruch von Ipilimumab oder Nivolumab, konnte die Therapie mit Chemotherapie^a bis zum Erreichen von 2 Zyklen fortgesetzt werden (und umgekehrt). ▪ Intervallverlängerung der Dosis aufgrund von Toxizität waren möglich. Dosisanpassungen waren nur für die Chemotherapie^a erlaubt. ▪ Prämedikation für die Gabe der Chemotherapie^a erfolgte gemäß Fachinformation bzw. lokalen Standards. 	<p>histologieabhängige Chemotherapie für maximal 4 Zyklen à 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ plattenepitheliale Histologie: Carboplatin AUC 6 i. v. + Paclitaxel 200 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus ▪ nicht plattenepitheliale Histologie^b: Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. + Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus <p><i>oder</i></p> <p>Carboplatin AUC 5–6 i. v. + Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression konnte ab Zyklus 5 im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus durchgeführt werden.</p>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV ▪ systemische immunsuppressive Therapien innerhalb 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation (mit Ausnahme von systemischen Glukokortikoiden < 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie (adjuvant und neoadjuvant) und Strahlentherapie im frühen Stadium oder lokal fortgeschrittenen Stadium des NSCLC bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss ▪ palliative Strahlentherapie von Metastasen außerhalb des ZNS bis ≥ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation ▪ Behandlung von ZNS-Metastasen: entweder Beendigung der Glukokortikoidtherapie oder stabile oder verringerte Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent ≥ 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation ▪ große chirurgische Eingriffe ≥ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ inhalative, topische, okuläre, intraartikuläre und intranasale Glukokortikoide ▪ Glukokortikoide zur Nebennieren-Ersatztherapie > 10 mg Prednison-Äquivalent ▪ < 3 Wochen Glukokortikoide zur Prophylaxe von allergischen Reaktionen oder zur Behandlung von Nichtautoimmunerkrankungen ▪ Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren zur Verhinderung oder Reduktion von skelettalen Ereignissen durch Knochenmetastasen, wenn die Therapie bereits vor Beginn der Studienmedikation begonnen wurde ▪ palliative Strahlentherapie^c und chirurgische Resektion von symptomatischen Knochen-, Haut- oder ZNS-Läsionen ▪ palliative Behandlung von Läsionen, die Bluthusten verursachen 	
	<p>a. nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>b. Die Auswahl von Cisplatin oder Carboplatin erfolgte vor Randomisierung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt.</p> <p>c. Ipilimumab und Nivolumab sollten 1 Woche vor, während und nach der Strahlentherapie pausiert werden.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentralnervensystem</p>	

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

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialelem und nicht plattenepithelialelem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 unabhängig

von der Programmed-Cell-Death-Ligand(PD-L1)-Expression eingeschlossen. Die Einschlusskriterien der Studie CA209-9LA umfassten zusätzlich Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie. Dies traf jedoch nur auf 2 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu. Patientinnen und Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde unter Verwendung eines DAKO-Immunhistochemie-Kits während der Screeningphase durch ein Zentrallabor erhoben. Dabei wurde der prozentuale Anteil von mindestens 100 lebenden Tumorzellen bestimmt, deren Membran teilweise oder komplett angefärbt ist (= Tumor Proportion Score [TPS]). In der vorliegenden Dossierbewertung bezieht sich die angegebene PD-L1-Expression, sofern nicht anders angegeben, auf die Auswertung entsprechend TPS.

Das Tumorgewebe von Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie wurde lokal mittels eines PCR-Tests auf EGFR-Mutationen getestet. Dafür sollten von der Food and Drug Administration zugelassene Tests verwendet werden. Patientinnen und Patienten mit unbekanntem EGFR-Status waren von der Studie ausgeschlossen. Ein Test auf ALK-Translokationen war nicht vorgeschrieben, Patientinnen und Patienten mit bekannter ALK-Translokation waren jedoch von der Studie ausgeschlossen.

In die Studie CA209-9LA wurden insgesamt 719 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 361) oder ausschließlich mit platinbasierter Chemotherapie (N = 358) zugeteilt. Die Art der Chemotherapie war abhängig von der Histologie des Tumors: Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel; Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erhielten entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Wahl der Platinkomponente erfolgte dabei vor Randomisierung anhand von vom pU nicht näher beschriebenen Eignungskriterien durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt. Für die vorliegende Fragestellung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie relevant (siehe unten Erläuterungen zur relevanten Teilpopulation).

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), Histologie des Tumors (plattenepitheliale Histologie vs. nicht plattenepitheliale Histologie) und Geschlecht (männlich vs. weiblich). Patientinnen und Patienten mit nicht quantifizierbarem PD-L1-Status (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden für die Stratifizierung der Population mit PD-L1-Expression $< 1\%$ zugeordnet.

Neben dieser globalen Studie existiert nach Angaben des pU eine zusätzliche Substudie in China, für die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Daten vorlagen.

Die Therapie mit Nivolumab sowie Ipilimumab entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [8,9]. Die maximale Behandlungsdauer für Nivolumab + Ipilimumab beträgt 24 Monate. Diese wurde bislang jedoch von nur < 5 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Auch die Anwendung der platinbasierten Chemotherapie entspricht für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und PD-L1-Expression < 50 % in beiden Behandlungsarmen den Empfehlungen der Leitlinie und den Vorgaben der Fachinformationen [10-13] bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use von Carboplatin im Anwendungsgebiet NSCLC (Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL [3]) (siehe unten). Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten. Wie viele Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhielten, geht aus Modul 4 K jedoch nicht hervor.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Eine ursprünglich geplante, bis zu 1-jährige Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab nach Krankheitsprogression zusätzlich zur maximalen Therapiedauer wurde mit Amendement 2 vom 02.07.2018 aus dem Studienprotokoll entfernt. Ein Wechsel von Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab nach Krankheitsprogression war nicht gestattet. Hinsichtlich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen.

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

Die Patientinnen und Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Studienende beobachtet. Die Studie wird nach der letzten Visite oder der letzten geplanten Prozedur der letzten Patientin oder des letzten Patienten beendet.

Relevante Teilpopulation der Studie CA209-9LA

PD-L1 Status

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung 2 zieht der pU eine Teilpopulation der Studie CA209-9LA heran. Dabei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit metastasiertem, nicht plattenepitheliale oder plattenepitheliale NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % aufweisen (N = 497). Patientinnen und Patienten mit nicht quantifizierbarer PD-L1-Expression (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden nicht in die Teilpopulation eingeschlossen. Dies traf auf 21 Patientinnen und Patienten im

Interventions- und 25 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu. Der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten ist sachgerecht.

Umsetzung der Arzneimittel-Richtlinie zur Anwendung von Carboplatin

Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel [14] für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen Drittgenerationszytostatika. Gemäß aktueller Fassung der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL [3] kann Carboplatin im Off-Label-Use bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verordnet werden. Dabei ist die Anwendung gemäß der Richtlinie für solche Patientinnen und Patienten geeignet, für die eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommt. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren [3].

In der Studie CA209-9LA war die Behandlung mit Carboplatin nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Auswahl der Chemotherapie erfolgte auf Basis der Histologie des Tumors. Alle Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten eine Therapie mit Carboplatin. Eine Auswahl der Platinkomponente anhand des unterschiedlichen Toxizitätsprofils und bestehenden Komorbiditäten war nicht vorgesehen. Die Kriterien der AM-RL wurden somit für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie nicht umgesetzt. Es ist möglich, dass die Behandlung mit Carboplatin für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten dennoch nach den Kriterien der AM-RL erfolgte. Eine Abgrenzung der Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie, die entsprechend dieser Kriterien mit Carboplatin behandelt wurden, nimmt der pU in Modul 4 K jedoch nicht vor. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie entspricht somit nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie und PD-L1-Expression < 50 % ist daher nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie konnte die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt vor Randomisierung patientenindividuell zwischen einer Behandlung mit Carboplatin oder Cisplatin auswählen. Eine Therapie mit Cisplatin war jedoch nur möglich, sofern die Patientinnen und Patienten prädefinierte Eignungskriterien erfüllten. Diese Eignungskriterien legt der pU in Modul 4 K nicht vor. Es bleibt somit unklar, auf welcher Grundlage entschieden wurde, ob eine Patientin bzw. ein Patient für eine Therapie mit Cisplatin geeignet war. Rund 30 % der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erhielten unter Anwendung dieser Eignungskriterien eine Therapie mit Cisplatin. Es ist möglich, dass ein größerer Teil dieser Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wäre, insbesondere da nur Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS \leq 1) in die Studie CA209-9LA eingeschlossen wurden.

Deutsche [12,15] und internationale Leitlinien [16,17] empfehlen einheitlich, die Platinkomponente im Anwendungsgebiet des NSCLC patientenindividuell auf Basis von Komorbiditäten, zu erwartender Toxizität und dem Allgemeinzustand auszuwählen. Dies entspricht weitgehend den Vorgaben der AM-RL. Unter der Annahme, dass die im Studienprotokoll definierten Eignungskriterien für eine Therapie mit Cisplatin auf den Empfehlungen dieser Leitlinien beruhen, wird die Auswahl der Platinkomponente in der Studie CA209-9LA trotz der oben beschriebenen Unsicherheiten als hinreichende Umsetzung der AM-RL und damit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 angesehen.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie CA209-9LA ist für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet, weil für Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliales NSCLC die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem, nicht plattenepitheliales NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % aufweisen, herangezogen. Analysen zu dieser für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation liegen in Modul 4 K in Form von Subgruppenanalysen zur Histologie vor.

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

Datenschnitte

Die Studie CA209-9LA ist noch laufend. Bisher liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 03.10.2019: Interimsanalyse zum Gesamtüberleben, geplant nach 322 Ereignissen
- 2. Datenschnitt vom 09.03.2020: finale Analyse zum Gesamtüberleben, geplant nach 402 Ereignissen

Eine 2. Interimsanalyse wurde mit Amendement 4 vom 08.03.2019 aus dem Studienprotokoll entfernt. Die a priori geplante, finale Analyse der Studie CA209-9LA wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CA209-9LA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost-To-Follow-up oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (LCSS ASBI)	35 und 115 Tage nach der letzten Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	35 und 115 Tage nach der letzten Studienmedikation, danach alle 3 Monate im 1. Jahr, anschließend alle 6 Monate
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	100 Tage nach der letzten Studienmedikation
a. nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ASBI: Average Symptom Burden Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Symptomatik und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 115 bzw. 100 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und der Gesundheitszustand – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Für die relevante Teilpopulation liegen in Modul 4 K keine Angaben zu den Patientencharakteristika vor. In der vom pU vorgelegten Teilpopulation sind die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen.

Angaben zum Studienverlauf

Angaben über die Behandlungsdauer oder zur Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

In Modul 4 K sind die Behandlungs- und Beobachtungsdauern für die vom pU vorgelegte Teilpopulation unabhängig von der Histologie dargestellt. Diese sind aufgrund der unterschiedlichen Therapiestruktur in Abhängigkeit von der Histologie im Vergleichsarm (festgelegte Therapiedauer für plattenepitheliale Histologie vs. optionale Erhaltungstherapie mit Pemetrexed für nicht plattenepitheliale Histologie) nicht geeignet, die Behandlungs- und

Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation abzuschätzen. Es ist daher unklar, inwieweit sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen der relevanten Teilpopulation unterscheiden. Zu den Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial siehe Abschnitt 2.4.2.2.

Angaben zu Folgetherapien

Angaben über die verabreichten Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Ein Wechsel von Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab nach Krankheitsprogression war nicht gestattet. Weitere Vorgaben bezüglich der Folgetherapien gab es nicht.

Die Angaben auf Basis der vom pU vorgelegten Teilpopulation zeigen Unterschiede in den Folgetherapien zwischen Interventions- und Vergleichsarm. Im Interventionsarm erhielten weniger Patientinnen und Patienten (35,9 %) eine Folgetherapie als im Vergleichsarm (46,0 %). Ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich bei den verabreichten Immuntherapien als Folgetherapie: Im Interventionsarm waren ca. 14 %, im Vergleichsarm ca. 63 % der verabreichten Folgetherapien Immuntherapien. Dies entspricht den Empfehlungen der S3-Leitlinie [12], die nach erfolgter Immuntherapie keine weitere Immuntherapie in der Folgelinie vorsieht, während nach erfolgter Chemotherapie eine Immuntherapie in der Folgelinie verabreicht werden soll. Davon abgesehen sind die Folgetherapien in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CA209-9LA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-9LA als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-9LA lassen sich nach Angaben des pU gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die Studie in Deutschland und in westlichen Industrieländern mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen (rund 68 % der Studienpopulation) durchgeführt wurde und ca. 90 % der Patientinnen und Patienten weißer Abstammung seien.

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) des Lung Cancer Symptom Score (LCSS)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse ([UEs], operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 K) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie für die relevante Teilpopulation mit PD-L1 Expression < 50 % und nicht plattenepithelialer Histologie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS ASBI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE _s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs)	Weitere spezifische UEs
CA209-9LA	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^d	ja	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c
a. Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. Endpunkt nicht erhoben ASBI: Average Symptom Burden Index; 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									

- Endpunkte zur Symptomatik (LCSS ASBI) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik (LCSS ASBI) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 15 Punkte bzw. 7 mm vor. Der pU definiert die von ihm als dauerhaft bezeichnete Verschlechterung in Modul 4 K dabei folgendermaßen: Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle oder eine Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle und keine nachfolgenden Werte mehr. Es ist nicht eindeutig, ob sich eine anschließende Verbesserung ausschließlich auf die nächste Folgerhebung oder alle weiteren Folgerhebungen bezieht. Weiterhin bleibt in der Formulierung des pU unklar, wie genau die anschließende Verbesserung operationalisiert ist.

Ungeachtet der zuvor genannten Unklarheiten kann aufgrund der Operationalisierung sowohl eine erstmalige als auch eine in 2 (oder mehr) aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltende Verschlechterung als Ereignis gewertet werden, je nachdem, wann das Ereignis auftritt und wie lange die Patientinnen und Patienten danach noch beobachtet werden. Solch ein Vergleich ist nicht sachgerecht. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund von einer erstmaligen anstatt von einer in 2 oder mehr

aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltenden Verschlechterung als Ereignis in die Auswertung eingingen.

Darüber hinaus liegen für die relevante Teilpopulation keine Rücklaufquoten der Fragebogen, keine Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern und keine Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen vor. Diese sind notwendig, um zu prüfen, ob eine Operationalisierung zur dauerhaften Verschlechterung in der vorliegenden Datenkonstellation – ungeachtet der oben genannten grundsätzlichen Problematik der Operationalisierung – überhaupt einen fairen Vergleich zwischen den Behandlungsarmen ermöglichen könnte.

Alternative Auswertungsarten (z. B. Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder Mixed-Model-for-repeated-Measurements[MMRM]-Analysen) liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Insgesamt liegen damit für die Endpunkte zur Symptomatik (LCSS ASBI) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine verwertbaren Daten vor.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass für die EQ-5D VAS nur Auswertungen mit einem Responsekriterium von 7 mm vorliegen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18,19] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

- Abbruch wegen UEs: Für die relevante Teilpopulation liegen ausschließlich Auswertungen für den Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor. Auswertungen für den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente fehlen. Die Operationalisierung Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist für die Nutzenbewertung in der vorliegenden Situation nicht verwertbar. Im Interventionsarm wurden 4 Wirkstoffe und im Vergleichsarm 2 Wirkstoffe verabreicht. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll zum Teil mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden (siehe Tabelle 7). Für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ist dem Studienprotokoll nicht eindeutig zu entnehmen, dass bei Abbruch der Studienmedikation grundsätzlich beide Wirkstoffkomponenten abgebrochen werden mussten, jedoch ist dies anzunehmen – auch in Anbetracht der Ergebnisse der vom pU vorgelegten Teilpopulation, die für den Vergleichsarm für beide Operationalisierungen identische Ereignisraten zeigen. Somit entspricht der Abbruch wegen UEs im Vergleichsarm, nicht aber im Interventionsarm, unabhängig von der Operationalisierung immer dem Abbruch des gesamten Therapieregimes. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch des gesamten Therapieregimes ist daher für die relevante Teilpopulation nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon ist der Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente als Endpunkt zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist.

- Immunvermittelte UEs: Für immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs) liegen keine verwertbaren Daten vor. Zwar legt der pU ergänzend Analysen für die im Studienprotokoll prädefinierten UEs von besonderem Interesse (AESI: spezifische immunvermittelte UEs, spezifische UEs und weitere UEs von besonderem Interesse) vor, es ist jedoch unklar, ob diese Endpunkte geeignet sind, um die immunvermittelten UEs in der Studie CA209-9LA adäquat abzubilden. Dies wird im Folgenden begründet.
 - Es bleibt unklar, ob die Selektion der vom pU dargestellten UEs von besonderem Interesse grundsätzlich auf der Basis erfolgte, dass ihre Behandlung einer Immunsuppression (z. B. mit Glukokortikoiden) bedarf. UEs, die keinen systemischen Einsatz von Glukokortikoiden erfordern, würden somit nicht vollständig erfasst.
 - Des Weiteren gehen die jeweiligen Operationalisierungen der einzelnen AESIs aus Modul 4 K des Dossiers nicht hervor. So bleibt unklar, welche Ereignisse (z. B. Preferred Terms [PTs]) in die Analysen eingehen.
 - Darüber hinaus liegen zu den AESI keine Auswertungen zu schweren (z. B. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) oder schwerwiegenden Ereignissen für die relevante Teilpopulation vor. In Modul 4 K sind ausschließlich Auswertungen dieser Endpunkte für jegliches UE dargestellt.
- Weitere spezifische UEs: Eine Auswahl spezifischer UEs ist nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation nur unvollständig Daten zu häufigen UEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs vorliegen. In Modul 4 K liegen nur für die häufigen UEs / schweren UEs / SUEs Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor, für die sich in der vom pU vorgelegten Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat. Zudem sind für die relevante Teilpopulation aufgrund der geringeren Anzahl an Patientinnen und Patienten die absoluten Schwellenwerte zur Darstellung häufiger UEs / schwerer UEs / SUEs im Vergleich zur vom pU vorgelegten Teilpopulation niedriger.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS ASBI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs)	Weitere spezifische UEs
CA209-9LA	N	N	– ^c	– ^c	– ^d	H ^e	H ^e	– ^c	– ^c	– ^c

a. Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
d. Endpunkt nicht erhoben
e. potenziell unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen

ASBI: Average Symptom Burden Index; 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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der die Bewertung jedoch für die von ihm vorgelegte Teilpopulation vornimmt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zum Abbruch wegen UEs, zu immunvermittelten UEs und weiteren spezifischen UEs liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-9LA nicht erhoben. Eine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial entfällt daher.

Für die relevante Teilpopulation liegen keinen Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor. Es ist daher unklar, ob sich die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen relevant unterscheiden (siehe auch Abschnitt 2.4.1.2). Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird daher aufgrund potenziell unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungsdauern bei potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft. Der pU bewertet das

Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch, allerdings für die von ihm vorgelegte Teilpopulation und ausschließlich begründet mit dem offenen Studiendesign.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber ausschließlich platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem, nicht plattenepitheliale NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression < 50 % zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, ebenso keine vollständige Auflistung zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs, weswegen diese für die relevante Teilpopulation nicht dargestellt werden können.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a;
nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige
Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-9LA					
Mortalität					
Gesamtüberleben	181	19,22 [14,23; n. b.] 88 (48,6)	160	11,33 [9,46; 13,86] 106 (66,3)	0,62 [0,47; 0,82]; < 0,001
Morbidität					
Symptomatik (LCSS ASBI)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	180	0,16 [0,13; 0,23] 179 (99,4)	153	0,20 [0,13; 0,30] 150 (98,0)	–
SUEs ^d	180	5,29 [3,55; 8,84] 115 (63,9)	153	13,44 [7,10; n. b.] 67 (43,8)	1,59 [1,18; 2,15]; 0,002
schwere UEs ^{d, e}	180	3,02 [2,04; 3,98] 138 (76,7)	153	3,91 [2,79; 6,47] 99 (64,7)	1,27 [0,98; 1,64]; 0,071
Abbruch wegen UEs immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs)	keine verwertbaren Daten ^c				
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten ^c				
a. Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed					
b. Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung					
d. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung					
e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a;
nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrsseitige
Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für die Endpunkte zu SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.

Dies entspricht insoweit der Einschätzung des pU, als dieser ebenfalls einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ableitet. Allerdings nimmt er die Bewertung auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulation vor.

Morbidität

Symptomatik (LCSS ASBI)

Für den Endpunkt LCSS ASBI liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Operationalisierung dauerhafte Verschlechterung und Ergebnisse einzelner Symptomskalen des LCSS Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie in der von ihm gebildeten Teilpopulation für den Endpunkt LCSS ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt EQ-5D VAS liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Operationalisierung dauerhafte Verschlechterung Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie in der von ihm gebildeten Teilpopulation für den Endpunkt EQ-5D VAS ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des LCSS einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der von ihm gebildeten Teilpopulation ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Dies entspricht insoweit der Einschätzung des pU, als dieser ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie für den Endpunkt SUEs ableitet. Allerdings nimmt er die Bewertung auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulation vor.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulation einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser auf Basis der von ihm gebildeten Teilpopulation ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch aller Wirkstoffkomponenten) ableitet.

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs)

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs) liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, der die immunvermittelten UEs nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht, sondern für die von ihm gebildete Teilpopulation nur ergänzend darstellt.

Weitere spezifische UEs

Für weitere spezifische UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte

Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung 2 erfolgt auf Basis der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und PD-L1-Expression < 50 %. Für diese Patientengruppe liegen keine Subgruppenanalysen vor.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	19,22 vs. 11,33 HR: 0,62 [0,47; 0,82] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Symptomatik (LCSS ASBI)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	5,29 vs. 13,44 HR: 1,59 [1,18; 2,15] HR: 0,63 [0,47; 0,85] ^e p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	3,02 vs. 3,91 HR: 1,27 [0,98; 1,64] p = 0,071	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀). d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p>		

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
ASBI: Average Symptom Burden Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie^a im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie^a; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Symptomatik (LCSS ASBI), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Abbruch wegen UEs, immunvermittelte UEs (UEs, SUEs und schwere UEs) sowie weitere spezifische UEs liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.	
a. Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed ASBI: Average Symptom Burden Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

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

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

Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % unabhängig von der Histologie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [9]. Demnach ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem metastasierten NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [12].

Die Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unterteilt sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA in

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) von $\geq 50\%$ (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) von $< 50\%$ (Fragestellung 2).

Darüber hinaus wird seitens des G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

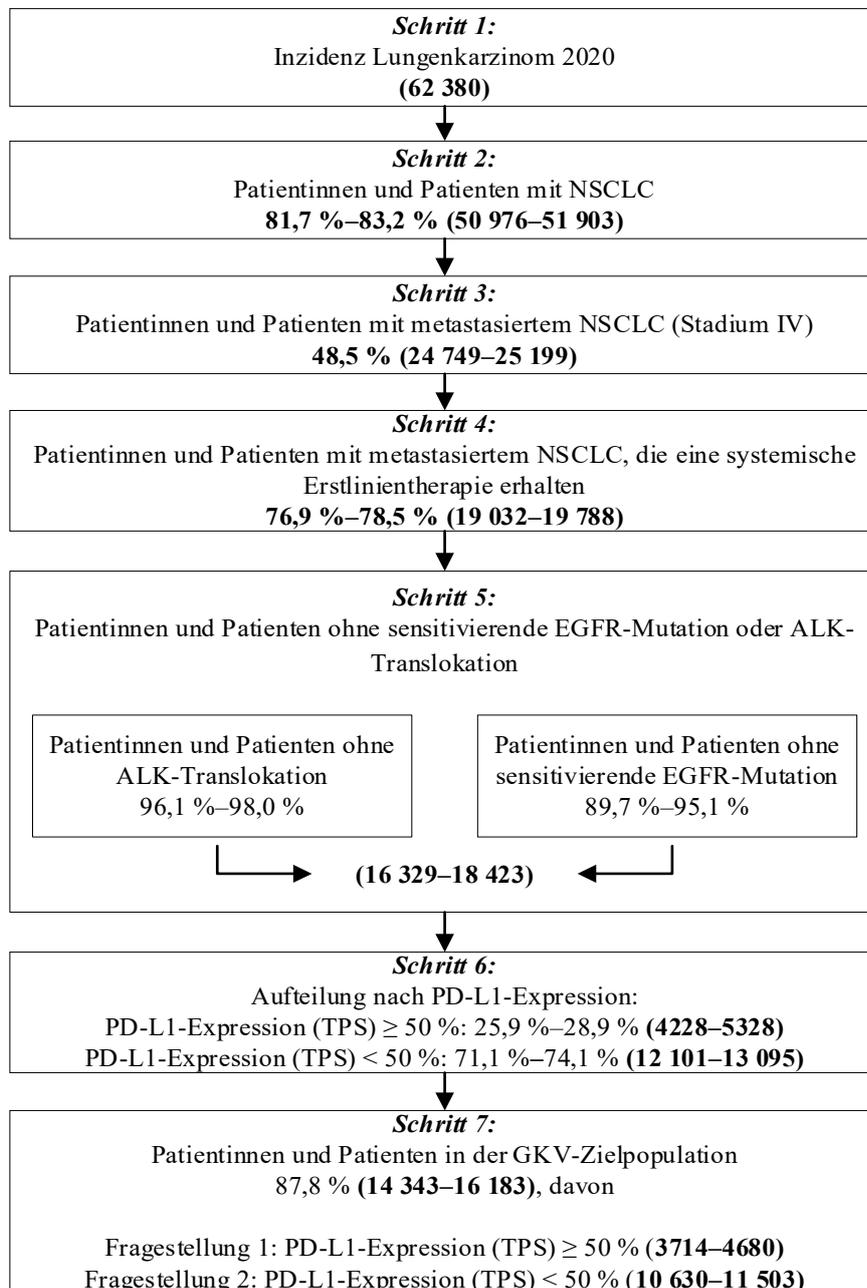
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU stellt aufgrund der niedrigen Langzeitüberlebensraten, den limitierten Therapieoptionen und zur adäquaten Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren einen therapeutischen Bedarf an wirksamen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet fest. Dieser Bedarf besteht seiner Aussage nach verstärkt bei Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom sowie bei Patientinnen und Patienten ohne bzw. mit niedriger PD-L1-Expression.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Dabei orientiert sich der pU eigenen Angaben nach weitgehend am Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [20].

Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche
Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1;
TPS: Tumor Proportion Score

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2020

Als Ausgangsbasis für seine Berechnung setzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2020 an. Dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [21] entnimmt der pU die darin für das Jahr 2020 prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland in Höhe von insgesamt 62 380 neu erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC an allen Lungenkarzinomen setzt der pU eine Spanne von 81,7 % bis 83,2 % an. Für die Untergrenze verweist der pU auf Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) mit ca. 32 000 zwischen 1998 und 2018 diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom [22,23]. Die Obergrenze errechnet der pU auf Basis einer Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) mit ca. 279 000 zwischen 2000 und 2016 diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom und verfügbaren Angaben zur Tumorhistologie [24]. Somit schätzt der pU eine Spanne von 50 976 bis 51 903 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV)

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Stadium IV an denjenigen mit NSCLC verweist der pU erneut auf Angaben des TRM [22] sowie auf eine monozentrische Kohortenstudie von Boch et al. aus dem Jahr 2013 mit insgesamt 552 Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 eingeschlossen wurden [25]. Der Publikation von Boch et al. (2013) entnimmt der pU einen Anteil von 38,1 % für das Stadium IV basierend auf 543 Patientinnen und Patienten mit Stadieneinteilung gemäß UICC. Dem TRM entnimmt der pU auf Basis von ca. 15 000 Patientinnen und Patienten mit entsprechender Stadieneinteilung einen Anteil in Höhe von 59,0 % für das Stadium IV. Aus diesen 2 Anteilswerten berechnet der pU einen Mittelwert von 48,5 % und wendet diesen auf das Ergebnis aus Schritt 2 an. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 24 749 bis 25 199 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV).

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU eine Anteilsspanne von 76,9 % bis 78,5 % an. Der untere Anteilswert basiert auf der deutschen Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie (211 Patientinnen und Patienten im Stadium IV) [26]. Für den oberen Anteilswert zieht der pU mit Verweis auf das Dossier zum abgeschlossenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib aus dem Jahr 2014 [27] eine deutsche Registerauswertung zu 1858 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Jahren 2009 bis 2014 heran. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 19 032 bis 19 788 Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten ohne sensitivierende EGFR-Mutation verweist der pU zum einen erneut auf die Kohortenstudie von Boch et al. (2013), der er hierfür einen Anteil von 95,1 % entnimmt [25]. Zusätzlich zieht er eine Publikation zur deutschen multizentrischen REASON-Studie heran, in der Daten zu 4200 zwischen November 2009 und März 2011 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ausgewertet wurden [28]. Dieser Publikation entnimmt er einen Anteil von 89,7 % ohne sensitivierende EGFR-Mutation. Insgesamt schätzt der pU demnach, dass 89,7 % bis 95,1 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 keine sensitivierende EGFR-Mutation aufweisen.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation verweist der pU auf das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu Crizotinib aus dem Jahr 2016, in deren Bewertung eine Anteilsspanne von 2,0 % bis 3,9 % für einen positiven ALK-Mutationsstatus zugrunde gelegt wurde [29]. Die Restanteile (96,1 % bis 98,0 %) setzt der pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 ohne ALK-Translokation an.

Der pU berechnet für diesen Schritt insgesamt eine Anzahl von 16 329 bis 18 423 Patientinnen und Patienten ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Schritt 6: Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach PD-L1-Expression

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % verweist der pU auf 2 RCTs, in die jeweils Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV und ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation zur Erstlinientherapie eingeschlossen wurden. Der Studie CA209-9LA entnimmt der pU eigenen Angaben nach auf Basis von 672 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit quantifizierbarem PD-L1-Status einen Anteilswert von 25,9 % für eine PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 %. Als Obergrenze setzt er auf Basis von 1729 Patientinnen und Patienten mit Proben zur Ermittlung des PD-L1 Status in der Studie KEYNOTE-024 einen Anteilswert von 28,9 % für eine PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % [30]. Mittels dieser Spanne berechnet der pU eine Anzahl von 4228 bis 5328 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 %.

Für die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % setzt der pU dementsprechend Anteile in Höhe von 74,1 % bzw. 71,1 % an. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 12 101 bis 13 095 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 %.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,8 % [31,32] schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 14 343 bis 16 183 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon

- 3714 bis 4680 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) $\geq 50\%$ für Fragestellung 1 und
- 10 630 bis 11 503 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) $< 50\%$ für Fragestellung 2.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Im Folgenden werden einzelne kritische Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert.

Zu Schritt 1 und Schritt 3:

Bei seiner Berechnung berücksichtigt der pU für die Erstlinientherapie ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC. Der pU nimmt dabei mit Verweis auf frühere Verfahren in der Indikation NSCLC (z. B. Osimertinib aus dem Jahr 2019 [33]) an, dass prävalente Patientinnen und Patienten der Vorjahre bereits eine Therapie erhalten haben und für diese somit eine Erstlinientherapie nicht mehr infrage kommt. Die zu betrachtende Patientenpopulation lässt sich aber vielmehr in 2 Patientengruppen unterteilen. Es ist davon auszugehen, dass für die im Betrachtungsjahr neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium (Patientengruppe 1) eine Erstlinienbehandlung infrage kommt. Diese Patientengruppe wird vom pU berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren und für die somit eine Erstlinientherapie im metastasierten Stadium ebenfalls infrage kommt (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen vernachlässigt. Dieser Aspekt führt somit zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Zu Schritt 4:

Es ist anzumerken, dass als Obergrenze grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC eine systemische Erstlinientherapie infrage kommt. Das Vorgehen des pU führt daher an dieser Stelle für die Obergrenze zu einer Unterschätzung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für das Lungenkarzinom geht der pU auf Basis von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI [34] sowie einer weiteren Publikation des RKI [21] für Männer sowohl von einer konstanten rohen Inzidenzrate als auch von einer konstanten rohen 5-Jahres-Prävalenzrate aus. Für Frauen geht der pU anhand der gleichen Quellen [21,34] von steigenden rohen Inzidenzraten und 5-Jahres-Prävalenzraten aus, die er mittels linearer Regression extrapoliert. Mittels der Variante 6 der aktuellen 14. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts [32] schätzt der pU für den Zeitraum bis 2025 insgesamt sowohl eine zunehmende Inzidenz als auch eine steigende 5-Jahres-Prävalenz.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 16 in Verbindung mit Tabelle 17.

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 2 Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.4.3). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für die Fragestellung 2 in Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und in Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorphistologie unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation für die Fragestellung 2 liegen im Dossier keine expliziten Angaben vor. Der pU weist in Abschnitt 3.2.1 des Dossiers Anteilswerte von ca. 20 % bis 35 % für eine plattenepitheliale Tumorphistologie bzw. von ca. 65 % bis 80 % für eine nicht plattenepitheliale Histologie an allen Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus. Hierzu verweist er auf den Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ des RKI und der GEKID [21], die retrospektive Kohortenstudie PivOTAL von de Castro et al., in der u. a. Angaben zu 139 Patientinnen und Patienten aus Deutschland enthalten sind, die zwischen Januar 2011 und Juni 2014 eine systemische Erstlinientherapie begonnen haben [35] sowie auf die REASON-Studie [28]. Bei dem Patientenkollektiv der PivOTAL-Studie und der REASON-Studie handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. Es ist jedoch zu beachten, dass die Anteile für eine plattenepitheliale bzw. nicht plattenepitheliale Tumorphistologie und die Anteile sensitivierender EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen nicht unabhängig voneinander sind, da sensitivierende EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen häufiger bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie auftreten [16,36]. Daher lassen sich die genannten Anteilswerte nicht ohne Weiteres auf die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 übertragen.

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

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

Der G-BA hat für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 %:
 - Pembrolizumab als Monotherapie
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) $<$ 50 %:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

Für die zu bewertende Kombinationstherapie macht der pU für die platinbasierte Chemotherapie Angaben zu Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) sowie zu Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [8-11,13,14,37-41].

Laut Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [3]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Der pU geht für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme der platinbasierten Chemotherapie im Rahmen der zu bewertenden Therapie – von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Der pU weist darauf hin, dass für Pembrolizumab als Monotherapie sowohl eine Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen als auch eine Dosierung von 400 mg alle 6 Wochen erfolgen kann [39]. Mit Verweis auf den Beschluss zum abgeschlossenen Verfahren zu Atezolizumab aus dem Jahr 2020 [42] zieht der pU ausschließlich das 3-wöchige Therapieschema an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [8-11,13,14,37-41].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nivolumab und Pembrolizumab – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von 1,90 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 [43].

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Zusätzlich wird gemäß Fachinformation [14] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg * min/ml entspricht. Der pU setzt für seine Berechnung unter Verweis auf Beschlüsse des G-BA zu bereits abgeschlossenen Verfahren [20,33,42,44,45] jeweils eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten der von ihm gewählten Präparate geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2020 wieder.

Der pU berücksichtigt dabei den bis zum 31.12.2020 gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [46]).

Für Vinorelbin zieht der pU ein Präparat mit Packungsgrößen von jeweils 10 Durchstechflaschen heran. Dies ist für die kontinuierliche Anwendung im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachvollziehbar. Da im Rahmen der zu bewertenden Kombinationstherapie jedoch nur 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie anfallen, wäre für Vinorelbin entsprechender packungsbezogener Verwurf zu berücksichtigen. Präparate mit einer Packungsgröße von jeweils 1 Durchstechflasche resultieren in höheren Kosten pro Gabe.

Für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Gemcitabin steht für die Obergrenze für Cisplatin ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung, für die forcierte Diurese sowie für die tonschwellenaudiometrische Untersuchung. Für die Hydrierung und die forcierte Diurese mit Mannitol berücksichtigt der pU im Rahmen der zu bewertenden Therapie keinen packungsbezogenen Verwurf, der jedoch aufgrund der auf 2 Zyklen begrenzten platinbasierten Chemotherapie zu berücksichtigen ist. Darüber hinaus beziffert der pU für Cisplatin zusätzliche Kosten für eine antiemetische Begleitmedikation. Zu diesem Zweck verweist der pU auf die Fachinformation eines weiteren Präparats für Cisplatin [47], auf die deutsche S3-Leitlinie zur

supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten [48] sowie auf einen Beschluss des G-BA zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant aus dem Jahr 2017 [49,50]. Anhand dieser Quellen wählt der pU das seinen Angaben nach günstigste antiemetische Schema bestehend aus Aprepitant, Granisetron und Dexamethason. Für das vom pU herangezogene Präparat für Granisetron im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie für Dexamethason ergeben sich bei Veranschlagung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags geringfügig niedrigere Arzneimittelkosten.

Für Docetaxel setzt der pU zusätzliche Kosten für eine Begleitmedikation mit Dexamethason und einem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor an. Gemäß Fachinformation [41] handelt es sich hierbei jedoch nicht um regelhaft notwendige zusätzliche GKV-Leistungen, sondern um eine optionale Begleitmedikation.

Für Pemetrexed und Paclitaxel berücksichtigt der pU Kosten für eine Prämedikation. Im Rahmen der zu bewertenden Therapie ist aufgrund der auf 2 Zyklen begrenzten Dauer der platinbasierten Chemotherapie packungsbezogener Verwurf bei der Auswahl des wirtschaftlichsten Präparats zu berücksichtigen. Zusätzlich ergeben sich bei Veranschlagung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags von Dexamethason geringfügig abweichende Kosten. Für Vitamin B12 steht im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung.

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 18 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie Jahrestherapiekosten in Höhe von 142 511,22 € bis 150 660,39 € pro Patientin bzw. Patient, die sich aus der Untergrenze einer Kombinationstherapie mit Cisplatin + Vinorelbin bzw. aus der Obergrenze einer Therapie mit Carboplatin + Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie ergeben. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten für die Untergrenze sind trotz des nicht berücksichtigten packungsbezogenen Verwurfs von Vinorelbin (siehe Abschnitt 3.2.3) in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für die Obergrenze und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten

der Kombinationstherapien mit Cisplatin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed beinhalten außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind überwiegend plausibel. Für die Obergrenze von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin sind die Arzneimittelkosten trotz der wirtschaftlicheren verfügbaren Packungsgröße in der Größenordnung plausibel (siehe Abschnitt 3.2.3).

Für Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, nab-Paclitaxel und Pembrolizumab vernachlässigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Für Docetaxel setzt der pU insgesamt zu hohe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da der pU Kosten für eine Begleitmedikation berücksichtigt, die laut Fachinformation nicht zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die Angaben des pU für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine belastbare Abschätzung der Versorgungsanteile für die zu bewertende Therapie aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren derzeit nicht möglich sei. In diesem Zusammenhang nennt er beispielsweise individuelle Patientenpräferenzen und den Versorgungskontext als mögliche Gründe, weshalb keine Behandlung mit der zu bewertenden Therapie erfolgen könnte.

Ferner weist der pU auf Einschränkungen durch Kontraindikationen gemäß den Fachinformationen gegen Nivolumab [9], Ipilimumab [8] und insbesondere gegen die 2 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie am Beispiel von Cisplatin [10], Carboplatin [13], Paclitaxel [38] und Pemetrexed [11] hin.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, davon	14 343–16 183	Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden.
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) $\geq 50\%$ (Fragestellung 1)	3714–4680	
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) $< 50\%$ (Fragestellung 2)	10 630–11 503	
	Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie	k. A. ^b	
	Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie	k. A. ^b	
<p>a. Angabe des pU b. Zu den Anteilswerten dieser Teilpopulationen liegen für die Fragestellung 2 im Dossier keine expliziten Angaben vor (siehe Abschnitt 3.1.4).</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel						
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie	Erstlinientherapie des metastasierten nicht kleinzelligen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen	139 957,11 ^c – 148 462,91 ^d	20,38 ^d –215,01 ^c	2177,10 ^d – 2339,10 ^c	142 511,22 ^c – 150 660,39 ^d	Die Arzneimittelkosten für die Untergrenze sind in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten der Obergrenze sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Pembrolizumab	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 % (Fragestellung 1)	97 041,54	0	1235,40	98 276,94	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Cisplatin	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % (Fragestellung 2)					
+ Vinorelbin		6517,14– 7998,02	1657,41– 1932,81	4228,20	12 402,75– 14 159,03	Die Untergrenze der Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ Gemcitabin	9898,52– 10 435,83	1657,41– 1932,81	4228,20	15 784,13– 16 596,84		

Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
+ Docetaxel	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % (Fragestellung 2)	20 760,64	42 882,04– 43 157,44	2818,80	66 461,48– 66 736,88	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind insgesamt zu hoch.
+ Paclitaxel		19 184,89	1881,63– 2157,03	2818,80	23 885,32– 24 160,72	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ Pemetrexed ^c		74 596,24	1786,73– 2107,83	2818,80	79 201,77– 79 522,87	
Carboplatin						
+ Vinorelbin		12 438,53– 13 382,10	0	4228,20	16 666,73– 17 610,30	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ Gemcitabin		15 819,91	0	4228,20	20 048,11	
+ Docetaxel		26 682,03	41 224,63	2818,80	70 725,46	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind insgesamt zu hoch.
+ Paclitaxel		24 832,41	224,22	2818,80	27 875,43	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ Pemetrexed ^c		80 517,63	129,32–175,02	2818,80	83 465,75– 83 511,45	
+ nab-Paclitaxel		45 805,33	0	5637,60	51 442,93	
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed ^f		171 637,78	1786,73– 2107,83	4054,20	177 478,71– 177 799,81	

Tabelle 18: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed ^f	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TPS) < 50 % (Fragestellung 2)	177 559,17	129,32–175,02	4054,20	181 742,69–181 788,39	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel ^g		121 873,95	224,22	4054,20	126 152,37	
Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel ^g		142 846,87	0	6873,00	149 719,87	
<p>a. Angaben des pU. b. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %. c. mit Cisplatin + Vinorelbin als platinbasierte Chemotherapie d. mit Carboplatin + Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie f. nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie g. nur für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
4. Bristol-Myers Squibb. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA) [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215706>.
5. Bristol-Myers Squibb. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183944>.
6. Bristol-Myers Squibb International. A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab plus Ipilimumab in Combination with Chemotherapy vs Chemotherapy alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001195-35.
7. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 198-211. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0).
8. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020 [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020 [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Hexal. Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 29.12.2020]. URL: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/4694f264-0702-4044-87c7-83c927102b40.pdf>.

11. Lilly. Fachinformation ALIMTA 100 mg/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2020 [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
13. Fresenius Kabi. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Celgene. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; Stand: Januar 2020 [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2019 [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
16. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [online]. 2020 [Zugriff: 24.02.2021]. URL: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>.
17. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
20. 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 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 03. August 2017 [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.

21. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
22. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival; Diagnosejahr 1998-2018; Erstellungsdatum 10.01.2020 [online]. 2020. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
23. Tumorregister München. ICD-10 C34: Kleinzell. BC Survival; Diagnosejahr 1998-2018; Erstellungsdatum 10.01.2020 [online]. 2020. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
24. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. Präsentation vom 23.2.2018, T. Blum, H. Barlag. 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2018 [online]. 2018. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/7_boqk_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTgvcGRm](https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/7_boqk_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTgvTHVuZ2VfUUtfRnJlaXRhZ18yMzAyMTgucGRm).
25. Boch C, Kollmeier J, Roth A 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(4). <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560>.
26. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current Medical Research and Opinion* 2014; 30: 447-461. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.
27. Tessen HW. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Siebte Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2014. Entnommen aus: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nintedanib (Vargatef). Modul 3A. Originalquelle nicht öffentlich verfügbar [online]. 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.
28. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE et al. EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2015; 24: 1254-1261. <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-1149>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.Iqwig.De/download/a15-59_crizotinib-neues-anwendungsgebiet_nutzenbewertung-35a-sgb-v.Pdf.
30. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833.

31. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13), Stand: 14. April 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
32. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 vom 27.06.2019 [online]. 2019. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199015.xlsx>.
33. 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 - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019 [online]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
34. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 31.07.2019 [online]. 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
35. De Castro J, Tagliaferri P, De Lima VCC et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PI v OTAL study. Eur J Cancer Care (Engl) 2017; 26: e12734.
36. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2014; 77(2): 49-54. <https://dx.doi.org/10.4046/trd.2014.77.2.49>.
37. AxioNovo. Fachinformation: Vinorelbin axios 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019 [online]. 2019. URL: <https://www.axionovo.de/>.
38. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
39. Msd. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2020 [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Hexal. Fachinformation Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018 [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
41. AxioNovo. Fachinformation Docetaxel axios 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019 [online]. 2019. URL: <https://www.axionovo.de/>.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020 [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4237/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486.pdf.
43. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
44. 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 19. Oktober 2017 [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020 [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
46. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.
47. Hikma. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm, Stand: Februar 2017 [online]. 2017. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020. AWMF-Registernummer: 032/054OL [online]. 2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rolapitant vom 17. November 2017 [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rolapitant vom 17. November 2017 [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf.

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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