

IQWiG-Berichte – Nr. 416

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A16-25  
Version: 1.0  
Stand: 28.07.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

02.05.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-25

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum, Bonn

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

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Ulrike Seay
- Gertrud Egger
- Dorothea Gechter
- Peter Kiencke
- Fabian Lotz
- Sarah Mostardt
- Volker Vervölgyi
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Nivolumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	10
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	20
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	20
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial .....	21
2.3.2.3 Ergebnisse.....	23
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	28
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	34
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	34
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	37
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	38
<b>2.4 Fragestellung 2: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind</b> .....	<b>39</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	39
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	39
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	39
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	39
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>40</b>
<b>2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>42</b>

2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	42
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C) .....	42
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	42
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	43
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	46
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	46
2.6.2.3.2	Studienpool .....	47
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	49
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	49
2.6.2.4.3	Ergebnisse .....	51
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	55
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
2.6.2.7	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	55
2.6.2.7.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	55
2.6.2.7.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	57
2.6.2.8	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	58
2.6.2.8.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	58
2.6.2.8.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	58
2.6.2.8.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	58
2.6.2.8.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	58
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>59</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>59</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	59
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	59
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	59
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61

<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>61</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	62
3.2.2	Verbrauch .....	62
3.2.3	Kosten.....	62
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	63
3.2.6	Versorgungsanteile .....	63
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>63</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>64</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>64</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>64</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>66</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....	<b>67</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>68</b>
<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>70</b>
<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven und ergänzende Ergebnisse zum PD-L1-Status</b> .....		<b>74</b>
<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen</b> .....		<b>80</b>
<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)</b> .....		<b>87</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	4
Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	17
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	19
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	20
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	21
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	22
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	24
Tabelle 15: Ergebnisse (spezifische UE) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	25
Tabelle 16: Subgruppen (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	29
Tabelle 17: Subgruppen (schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	30
Tabelle 18: Subgruppen (SUE) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	31
Tabelle 19: Subgruppen (Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	32
Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Docetaxel .....	36
Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel .....	37
Tabelle 22: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	40
Tabelle 23: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	65
Tabelle 24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	66
Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	67

Tabelle 26: Subgruppen (Gesamtüberleben PD-L1-Status) (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	79
Tabelle 27: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm), 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	80
Tabelle 28: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) ( $\geq 2$ % in mindestens einem Studienarm), 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel.....	82
Tabelle 29: Häufige SUE ( $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm), 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	84
Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	86



## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel .....	74
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 18.03.2015) .....	75
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 01.07.2015) .....	76
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (PD-L1 negative Patienten) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 18.03.2015) .....	77
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (PD-L1 positive Patienten) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 18.03.2015) .....	78

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase (anaplastische Lymphomkinase)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBI	Average Symptom Burden Index
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GTIC	Global three-item composite Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (Gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
NSCLC	Non-small-cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PMM	Pattern-Mixture-Modell
PT	Preferred Term (bevorzugte Benennung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TRM	Tumorregisters München
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2016 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden 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](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2016 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed oder</li> <li>▪ Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder</li> <li>▪ Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)</li> </ul>
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist <sup>c</sup>	BSC <sup>d</sup>

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben.  
 b: 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.  
 c: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).  
 d: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die Fragestellung 1 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem Tyrosinkinase Inhibitor [TKI] geeignet sind) werden Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1 und gegebenenfalls 2 als relevant angesehen und für die Fragestellung 2 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind) Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2.

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

### **Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind**

Für die Nutzenbewertung liegt eine direkt vergleichende Studie vor (Studie CA209-057).

#### ***Studiencharakteristika***

Bei der Studie CA209-057 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab und Docetaxel. In die Studie wurden Patienten mit fortschreitendem oder wiederkehrendem nicht plattenepitheliales NSCLC im Krankheitsstadium IIIB oder IV eingeschlossen. Die Patienten konnten eine Zweitlinientherapie nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie beginnen oder eine Drittlinientherapie nach Therapie mit einem Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) bzw. anaplastische Lymphomkinase (ALK)-TKI (bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation oder einer ALK-Translokation ihres Tumors) und einer platinbasierten Chemotherapie beginnen. Insgesamt wurden 582 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 292 in den Nivolumab-Arm und 290 in den Docetaxel-Arm.

Die Gabe von Nivolumab in der Studie entsprach den Anforderungen der Fachinformation. Docetaxel wurde aufgrund einer möglichen 2-schrittigen Dosisreduktion von  $75 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche auf  $55 \text{ mg/m}^2$  und anschließend gegebenenfalls auf  $37,5 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche abweichend von der Fachinformation verabreicht. Diese sieht nur eine einmalige Reduktion auf  $60 \text{ mg/m}^2$  vor. In der Studie wurde bei 25,4 % der Patienten im Docetaxel-Arm im Verlauf der Studie die Docetaxel-Dosis zunächst auf  $55 \text{ mg/m}^2$  und bei 3,4 % der Patienten in einem weiteren Schritt auf  $37,5 \text{ mg/m}^2$  reduziert. Für die Bewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-057 war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Für die Studie waren die finale Analyse nach 442 Todesfällen und eine Interimsanalyse nach 380 Todesfällen geplant. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse war der 18.03.2015. Da sich zu diesem Zeitpunkt bereits ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zugunsten von Nivolumab zeigte, wurde allen Patienten aus dem Docetaxel-Arm die Möglichkeit eröffnet, im Rahmen einer Extensionsphase eine Therapie mit Nivolumab zu erhalten.

#### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CA209-057 als niedrig eingestuft.

Verwertbare Ergebnisse liegen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben und für die schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)

wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und spezifische UE wird aufgrund der potenziellen informativen Zensurierung das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Die Endpunkte Abbruch wegen UE und Alopecie darüber hinaus auch wegen der subjektiven Komponenten bei offenem Studiendesign.

## ***Ergebnisse***

### *Mortalität*

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

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor. Für die PD-L1 negativen Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für die PD-L1 positiven Patienten ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab.

### *Morbidität*

Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben mit der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) und Gesundheitszustand, erhoben mit der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuellen Analogskala (EQ-5D VAS), liegen keine verwertbaren Daten vor. Für diese Endpunkte ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor. Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

#### ▪ SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor. Für die PD-L1 negativen Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab, ein Zusatznutzen ist somit für diese Patienten nicht belegt. Für die PD-L1 positiven Patienten ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.



- Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

- Alopezie

Für den Endpunkt Alopezie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Dieses ergibt sich für diesen Endpunkt jedoch allein aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer. Aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab führt das hohe Verzerrungspotenzial bei einem statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

### **Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet ist, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed oder</li> <li>▪ Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder</li> <li>▪ Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)</li> </ul>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist <sup>c</sup>	BSC <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB / IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben  
 b: 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.  
 c: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).  
 d: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet  
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

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

## 2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed oder</li> <li>▪ Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder</li> <li>▪ Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)</li> </ul>
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist <sup>c</sup>	BSC <sup>d</sup>

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

b: 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.

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

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

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für die Fragestellung 1 aus den in Tabelle 4 genannten Optionen Docetaxel. Die vorliegende

Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die Fragestellung 1 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem Tyrosinkinase Inhibitor [TKI] geeignet sind) werden Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1 und gegebenenfalls 2 als relevant angesehen und für die Fragestellung 2 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind) Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

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

## **2.3 Fragestellung 1: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind**

### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 09.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 03.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 09.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 18.05.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **2.3.1.1 Eingeschlossene Studien**

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

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-057	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel besteht aus der Studie CA209-057 und stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

### **2.3.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
CA209-057	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht-plattenepitheliales NSCLC in Stadium IIIB / IV <sup>b</sup> gemäß IASLC, nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie <sup>c</sup> , ECOG-PS 0 oder 1	Nivolumab (N = 292) Docetaxel (N = 290)	Screening: innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung Behandlung: bis zur Progression (im Nivolumab-Arm über Progression hinaus), inakzeptabler Toxizität, bis zum Studienabbruch oder Studienende Nachbeobachtung: bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme Extension <sup>d</sup> : optional	106 Zentren in 22 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Kanada, Mexiko, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA) 11/2012–02/2015 Datenschnitte: 03/2015 <sup>e</sup> 07/2015	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: 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>b: Nach den Einschlusskriterien konnten auch Patienten mit rezidivierender oder progressiver Erkrankung nach multimodaler Therapie (Strahlentherapie, chirurgische Resektion oder definitive Chemo-Strahlentherapie für die lokal fortgeschrittene Erkrankung) und/oder mit EGFR Mutationen oder ALK (CD246) Translokationen an der Studie teilnehmen.</p> <p>c: stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie (ja vs. nein) und Therapielinie (Zweitlinie vs. Drittlinie)</p> <p>d: In der Extensionsphase durften die Patienten im Docetaxel-Arm mit Nivolumab behandelt werden (Amendment 8 zum Studienprotokoll). Patienten im Nivolumab-Arm wurden weiter behandelt.</p> <p>e: geplant nach mindestens 380 Todesfällen für den Endpunkt Gesamtüberleben.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
CA209-057	keine Prämedikation empfohlen  Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen i. v. Infusion  Keine Dosisänderung erlaubt  Verzögern der geplanten Dosis wegen UE bis < 6 Wochen erlaubt	Prämedikation mit Dexamethason 8 mg 2-mal täglich, oral, am Tag vor, am gleichen Tag wie und am Tag nach Verabreichung von Docetaxel  Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen i. v. Infusion  Dosisreduktion in 2 Schritten <sup>a</sup> beim Auftreten präspezifizierter UE <sup>b</sup>	<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel</li> <li>▪ Anti-Tumor Impfstoffe oder andere immunstimulierende Anti-Tumorwirkstoffe</li> <li>▪ T-Zellen kostimulierende Medikamente, einschließlich Ipilimumab</li> </ul> <b>Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ palliative und unterstützende Behandlung krankheitsbedingter Symptome (einschließlich Bisphosphonate und RANKL Inhibitoren), wenn sie vor der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen wurden</li> <li>▪ Palliative Strahlentherapie<sup>c</sup> (nur Nicht-Zielläsionen im Knochen oder ZNS)</li> <li>▪ Kortikosteroide mit minimaler systemischer Absorption (z. B. topisch, okular, intra-artikulär, inhalativ)</li> <li>▪ &lt; 3 Wochen Kortikosteroide zur Prophylaxe (Kontrastmittelallergie) oder Behandlung von nicht autoimmunologischen Erkrankungen (z. B. Kontaktallergie)</li> <li>▪ Nebennieren-Hormonersatztherapie (keine aktive Autoimmunerkrankung) Steroiddosierungen &gt; 10 mg Prednisolon</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gleichzeitige antineoplastische Therapien (z. B. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie)</li> <li>▪ immunsuppressive Dosen systemischer Kortikosteroide (entsprechend 10 mg/Tag Prednisolon Äquivalent)</li> <li>▪ Für Patienten im Docetaxelarm: starke CYP3A4 Inhibitoren</li> </ul>
<p>a: Reduktionsschritt 1: auf 55 mg/m<sup>2</sup> KOF, Reduktionsschritt 2: auf 37,5 mg/m<sup>2</sup> KOF          b: Für Docetaxel konnte bei folgenden therapiebedingten UE die Dosis reduziert werden: febrile Neutropenie, Neutrophile &lt; 500/mm<sup>3</sup> für mehr als 7 Tage, schwere und kumulative Hautreaktionen oder andere nicht hämatologische Toxizitäten mit CTCAE Grad 3–4          c: für Nivolumab nicht empfohlen. War palliative Strahlentherapie nötig, wurde die Nivolumabbehandlung für mindestens 1 Woche vor, während und 1 Woche nach der Bestrahlung unterbrochen          CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche;          RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus; ZNS: Zentralnervensystem</p>			

## Studiendesign

Bei der Studie CA209-057 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Nivolumab und Docetaxel. Die Studie CA209-057 war multizentrisch angelegt und wurde in 106 Zentren in 22 Ländern durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Patienten mit fortschreitendem oder wiederkehrendem nicht plattenepitheliales NSCLC im Krankheitsstadium IIIB oder IV. Die Patienten konnten eine Zweitlinientherapie nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie beginnen oder eine Drittlinientherapie nach Therapie mit einem Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) bzw. anaplastische Lymphomkinase (ALK)-TKI (bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation oder einer ALK-Translokation ihres Tumors) und einer platinbasierten Chemotherapie beginnen. Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1) aufweisen. Die in der Studie untersuchte Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Fragestellung. Da in der Studie CA209-057 jedoch keine Patienten mit ECOG-PS 2 eingeschlossen waren, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

Die Patienten wurden stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie (ja vs. nein) und Therapielinie (Zweit- vs. Drittlinie) im Verhältnis 1:1 zu Nivolumab oder Docetaxel randomisiert zugeteilt. Insgesamt wurden 582 Patienten randomisiert, 292 in den Nivolumab-Arm und 290 in den Docetaxel-Arm.

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

Die Patienten im Docetaxel-Arm erhielten alle 3 Wochen intravenös 75 mg Docetaxel pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Eine Prämedikation bestehend aus Dexamethason (8 mg 2-mal täglich) sollte über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, erfolgen. Beim Auftreten präspezifizierter therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (UE) war eine Reduktion der Docetaxel-Dosis in 2 Schritten auf 55 mg/m<sup>2</sup> und anschließend gegebenenfalls auf 37,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche vorgesehen. Laut den Vorgaben der Fachinformation von Docetaxel ist dagegen nur eine einmalige Reduktion der Dosis auf 60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche vorgesehen [4]. In der Studie CA209-057 wurde bei 25,4 % der Patienten im Docetaxel-Arm im Verlauf der Studie die Docetaxel-Dosis zunächst auf 55 mg/m<sup>2</sup> und bei 3,4 % der Patienten in einem weiteren Schritt auf 37,5 mg/m<sup>2</sup> reduziert. Für die Bewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz.

Die Patienten beider Studienarme konnten zusätzlich Medikamente zur Behandlung krankheitsassoziierter Symptome erhalten, wenn diese bereits vor der ersten Studiendosis begonnen wurden. Palliative Radiotherapie war nur zur Behandlung von Nicht-Zielläsionen im Knochen oder Zentralnervensystem gestattet. Einschränkungen betrafen darüber hinaus unter anderem die Behandlung mit antineoplastischen Therapien. Es zeigten sich keine



relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, die nicht durch die Docetaxel-Gabe selbst erklärbar sind (zum Beispiel Prämedikation mit Dexamethason).

Die Behandlung sollte in beiden Studienarmen bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung, bis zum Auftreten eines inakzeptablen UE, Krankheitsprogression (gemessen über die Kriterien Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] Version 1.1) erfolgen oder bis nach Maßgabe des Arztes eine weitere Behandlung nicht im besten Interesse des Patienten wäre. Im Nivolumab-Arm war eine Weiterbehandlung nach Krankheitsprogression möglich. Nach der Interimsanalyse entschied das Datenkontrollkomitee allen Patienten aus dem Docetaxel-Arm die Möglichkeit zu eröffnen, im Rahmen einer Extensionsphase eine Therapie mit Nivolumab zu erhalten.

In Bezug auf Folgetherapien nach dem Ende der randomisierten Behandlungsphase gab es keine Einschränkungen. Im Nivolumab-Arm erhielten 42,1 % der Patienten im Anschluss eine systemische Antikrebstherapie, im Docetaxel-Arm waren es 49,7 % der Patienten.

**Auswertungen und Datenschnitte**

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CA209-057	
Mortalität Gesamtüberleben	im Abstand von 3 Monaten bis zum Tod, lost to follow up oder Abbruch der Studienteilnahme, längstens bis zu 5 Jahren
Morbidität Symptomatik (LCSS)	bis zu 100 Tage nach Therapieabbruch
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	jeden dritten Monat in den ersten 12 Monaten, danach alle 6 Monate <sup>a</sup>
Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage und 100 Tage nach Therapieabbruch <sup>a</sup>
a: gemäß Studienunterlagen „wie nach lokalem Recht erlaubt“, wobei unklar bleibt, welche Auswirkungen das auf die Erhebung / Auswertung hat EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Das Gesamtüberleben und der Gesundheitszustand (mittels visueller Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS]) wurden bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben. Der Endpunkt Symptomatik (Lung Cancer Symptom Scale [LCSS]) wurde bis 100 Tage nach Therapieabbruch weiter erhoben, ebenso wurden die Nebenwirkungen für 100 Tage nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-057 war das Gesamtüberleben. Eine Interimsanalyse war nach 380 Ereignissen und die finale Analyse nach 442 Ereignissen geplant. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse war der 18.03.2015. Da sich zu diesem Zeitpunkt bereits ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zugunsten von Nivolumab zeigte, entschied das Datenkontrollkomitee allen Patienten aus dem Docetaxel-Arm die Möglichkeit zu eröffnen, im Rahmen einer Extensionsphase eine Therapie mit Nivolumab zu erhalten.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage des Datenschnitts vom 18.03.2015, für den Endpunkt Gesamtüberleben wird zusätzlich ein weiterer Datenschnitt vom 01.07.2015 herangezogen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 18.03.2015 erhielten noch ca. 15 % der Patienten im Nivolumab-Arm die randomisierte Studienbehandlung, im Docetaxel-Arm verblieb kein Patient auf der randomisierten Studienbehandlung.

### **Charakterisierung der Studienpopulationen**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

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

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab	Docetaxel
<b>CA290-057</b>	N <sup>a</sup> = 292	N <sup>a</sup> = 290
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (9)	62 (10)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	42 / 58
Ethnie, n (%)		
weiß	267 (91,4)	266 (91,7)
schwarz / afroamerikanisch	7 (2,4)	9 (3,1)
andere	18 (6,2)	15 (5,2)
Region, n (%)		
USA / Kanada	105 (36,0)	110 (37,9)
Europa	135 (46,2)	134 (46,2)
Rest der Welt	52 (17,8)	46 (15,9)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIB	20 (6,8)	24 (8,3)
IV	272 (93,2)	266 (91,7)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	84 (28,8)	95 (32,8)
1	208 (71,2)	193 (66,6)
> 1	0 (0)	1 (0,3)
nicht berichtet	0 (0)	1 (0,3)
PD-L1-Status mit Grenzwert $\geq 5\%$ <sup>b</sup> , n (%)		
positiv	95 (32,5)	86 (29,7)
negativ	136 (46,6)	138 (47,6)
nicht quantifizierbar	61 (20,9)	66 (22,8)
EGFR-Mutationsstatus, n (%)		
positiv	44 (15,1)	38 (13,1)
nicht nachgewiesen	168 (57,5)	172 (59,3)
unbekannt	80 (27,4)	80 (27,6)
ALK-Translokationsstatus, n (%)		
positiv	13 (4,5)	8 (2,8)
nicht nachgewiesen	113 (38,7)	130 (44,8)
unbekannt	166 (56,8)	152 (52,4)
ZNS Metastasen, n (%)		
ja	34 (11,6)	34 (11,7)
nein	258 (88,4)	256 (88,3)

(Fortsetzung)

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

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab	Docetaxel
<b>CA290-057</b>	N <sup>a</sup> = 292	N <sup>a</sup> = 290
Raucherstatus, n (%)		
aktiv / früher	231 (79,1)	227 (78,3)
Nieraucher	58 (19,9)	60 (20,7)
unbekannt	3 (1,0)	3 (1,0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Min; Max]	0,8 [0,2; 8,4]	0,8 [0,0; 8,5]
Therapielinie <sup>c</sup> , n (%)		
Zweitlinie	255 (87,3)	254 (87,6)
Drittlinie	37 (12,7)	36 (12,4)
Art des vorherigen Platinregimes, n (%)		
Carboplatin	192 (65,8)	207 (71,4)
Cisplatin	125 (42,8)	107 (36,9)
Therapieabbruch, n (%)	244 (85,0) <sup>d</sup>	268 (100) <sup>d</sup>
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Anteil PD-L1 positiver Zellen c: nach IVRS d: Angaben für die behandelten Patienten (Nivolumab: N = 287, Docetaxel: N = 268). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war die Krankheitsprogression (Nivolumab 67,6 %; Docetaxel 66,8 %)		
ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem		

Die Patientencharakteristika waren im Wesentlichen zwischen den beiden Studienarmen gleich verteilt. In beiden Armen waren etwas mehr Männer als Frauen. Die meisten Patienten waren Weiße und stammten aus Europa und USA / Kanada. Knapp 80 % der Patienten waren aktive oder frühere Raucher.

Die Patienten waren im Median etwa seit einem dreiviertel Jahr erkrankt. Jeweils über 90 % der Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV und hatten einen ECOG-PS Status von 0 oder 1. Etwa 30 % der Patienten wiesen einen positiven Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Status auf (Grenzwert  $\geq 5$  % positive Zellen). Die Mehrheit der Patienten (ca. 87 %) befand sich in der 2. Therapielinie.

Tabelle 10 zeigt die Behandlungsdauer der Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Nivolumab	Docetaxel
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>CA290-057<sup>a</sup></b>	N = 292	N = 290
<b>Behandlungsdauer [Monate]<sup>a</sup></b>		
Median [Min; Max]	2,6 [< 0,1; 24,0]	2,3 [< 0,1; 15,9]
Mittelwert (SD)	5,7 (6,6)	3,3 (3,0)
<b>Beobachtungsdauer [Monate]<sup>b</sup></b>		
Median [Min; Max] <sup>b</sup>	12,2 [0,2; 25,3]	9,8 [0,3; 26,4]
Mittelwert (SD) <sup>b</sup>	11,5 (7,4)	10,5 (6,3)
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidity	k. A.	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
Median	5,9 <sup>c</sup>	5,6 <sup>c</sup>
Mittelwert	9,0 <sup>c</sup>	6,6 <sup>c</sup>
a: Angaben für die behandelten Patienten (Nivolumab: N = 287, Docetaxel: N = 268) b: Es ist unklar, auf welchen Endpunkt sich die angegebene Beobachtungsdauer bezieht c: Eigene Berechnung auf Basis der Behandlungsdauer und der geplanten Nachbeobachtung (100 Tage) k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war in den beiden Studienarmen etwa gleich. Dem gegenüber unterschied sich die mittlere Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen deutlich (5,7 Monate im Nivolumab-Arm vs. 3,3 Monate im Docetaxel-Arm, siehe dazu auch Abbildung 1 in Anhang A).

Die mittlere Beobachtungsdauer war in beiden Studienarmen etwa gleich (ca. 11 Monate), allerdings geht aus den Unterlagen im Dossier nicht hervor, auf welche Endpunkte sich die Beobachtungsdauer bezieht. Aus eigenen Berechnungen auf Basis der Behandlungsdauer und der geplanten Nachbeobachtung ergibt sich eine deutlich längere mittlere Beobachtungsdauer für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen im Nivolumab-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm (9 Monate vs. 6,6 Monate).

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-057	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign und die unterschiedliche Beobachtungsdauer in den Behandlungsrmen ergeben, sind in den Abschnitten 2.6.2.4.2 und 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

#### 2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen über die Symptomfragen des Fragebogens LCSS
  - Gesundheitszustand gemessen über die VAS des Fragebogens EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
  - Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)
  - Alopezie (Preferred Term [PT])
  - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4) (System Organ Class [SOC])

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

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

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

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	Alopezie	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4)
Studie CA209-057	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	ja

a: keine verwertbaren Daten vorhanden, siehe Abschnitt 2.6.2.4.3  
 b: Endpunkt nicht erhoben der LCSS Symptomscore wird der Morbidität zugeordnet; der LCSS Gesamtscore sowie der GTIC [Durchschnittswert aus den LCSS-Items 7 bis 9] sind für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht validiert, siehe Abschnitt 2.6.2.4.3  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

### 2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

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

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	Alopezie	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4)
Studie CA209-057	N	N	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c,d</sup>	N <sup>e</sup>	H <sup>d,f</sup>	H <sup>f</sup>

a: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitte 2.6.2.4.1 und 2.6.2.4.3)  
 b: Endpunkt nicht erhoben (der LCSS Symptomscore wird der Morbidität zugeordnet; der LCSS Gesamtscore sowie der GTIC [Durchschnittswert aus den LCSS-Items 7 bis 9] sind für Lebensqualität nicht validiert, siehe Abschnitt 2.6.2.4.3)  
 c: potenzielle informative Zensierung  
 d: Endpunkt hat subjektive Komponenten bei offenem Studiendesign  
 e: niedriges Verzerrungspotenzial trotz potenzieller informativer Zensierung, weil die Mehrzahl der schweren UE sehr früh auftrat (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2)  
 f: unterschiedliche mittlere Beobachtungszeiten  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und schweren UE (CTCAE Grad 3–4) wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte Symptomatik (LCSS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen aufgrund des geringen Anteils ausgewerteter Patienten keine verwertbaren Daten vor. Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte entfällt daher. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch einschätzt und die Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und spezifische UE wird aufgrund der potenziellen informativen Zensierung das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Die Endpunkte Abbruch wegen UE und Alopezie darüber hinaus auch wegen der subjektiven Komponenten bei offenem Studiendesign (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.2).

Dies weicht zum Teil vom pU ab. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) als niedrig ein. Das Verzerrungspotenzial für den



Endpunkt Abbruch wegen UE schätzt er als hoch ein. Die Endpunkte Alopezie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4) stellt er in Modul 4 C nicht dar und beschreibt deswegen das Verzerrungspotenzial nicht.

### **2.3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab und Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind, zusammen. Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 18.03.2015. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen zusätzlich Daten zum Datenschnitt 01.07.2015 vor, diese werden ebenfalls dargestellt. Da keine Angaben dazu vorliegen, wie viele Patienten aus dem Docetaxel-Arm zu diesem Zeitpunkt bereits mit Nivolumab behandelt wurden, werden für die Interpretation des Endpunkts Gesamtüberleben primär die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 18.03.2015 herangezogen. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen werden wegen der unterschiedlichen mittleren Beobachtungszeiten Auswertungen auf Basis von Überlebenszeitanalysen herangezogen. Für die spezifischen UE (Alopezie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [CTCAE Grad 3–4]) liegen derartige Auswertungen jedoch nicht vor und es werden relative Risiken auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzt.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben sind in Anhang A und die Tabellen mit Übersichten der häufigsten UE sind in Anhang B dargestellt.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>CA209-057</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt 18.03.2015	292	12,19 [9,66; 14,98] 190 (65,1)	290	9,36 [8,05; 10,68] 223 (76,9)	0,73 [0,60; 0,89]; 0,002
2. Datenschnitt 01.07.2015	292	12,21 [9,66; 15,08] 206 (70,5)	290	9,36 [8,05; 10,68] 236 (81,4)	0,72 [0,60; 0,88]; 0,001
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (LCSS)		keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
es liegen keine geeigneten Daten vor					
<b>Nebenwirkungen<sup>e</sup></b>					
UE (ergänzend dargestellt)	287	0,26 [0,20; 0,26] 280 (97,6)	268	0,10 [0,10; 0,13] 265 (98,9)	
SUE	287	11,96 [8,02; 19,02] 132 (46,0)	268	6,05 [4,99; 8,80] 136 (50,7)	0,78 [0,61; 1,00] 0,049
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	287	6,21 [3,88; 12,29] 156 (54,4)	268	0,66 [0,39; 1,25] 202 (75,4)	0,43 [0,35; 0,53] < 0,001
Abbruch wegen UE	287	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (12,5)	268	15,70 [8,97; n. e.] 55 (20,5)	0,47 [0,31; 0,73] < 0,001
<p>a: berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)  b: Cox-Modell stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie (ja vs. nein) und Therapielinie  (Zweitlinientherapie vs. Drittlinientherapie) wie im IVRS vermerkt  c: Log-rank Test stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie (ja vs. nein) und Therapielinie  (Zweitlinientherapie vs. Drittlinientherapie) wie im IVRS vermerkt  d: Keine validierte MID, sowie Anteil der in die MMRM Auswertung eingegangenen Patienten zu gering  e: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach  Behandlungsende), ohne Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung  EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; CTCAE: Common Terminology Criteria for  Adverse Events; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS:  Lung Cancer Symptom Scale; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl  ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT:  randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes  Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (spezifische UE) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>CA209-057</b>					
<b>Nebenwirkungen<sup>b</sup></b>					
Alopezie	287	11 (3,8)	268	70 (26,1)	0,15 [0,08; 0,27] <sup>c</sup> ; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)	287	12 (4,2)	268	114 (42,5)	0,10 [0,06; 0,17] <sup>c</sup> < 0,001
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])					
b: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zu beiden Datenschnitten ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Allerdings kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Datenschnitte (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3 in Anhang A) nach sieben Monaten. Dies widerspricht den Voraussetzungen für ein Cox Proportional Hazard Modell. Die Überlebenszeitkurve des Nivolumab-Arms liegt im Zeitraum bis 6 Monate leicht unterhalb der des Docetaxel-Arms, anschließend deutlich oberhalb. Da der Abstand zwischen den Kurven in den ersten 6 Monaten deutlich kleiner als im späteren Zeitraum ist und die Kreuzung der Kurven außerdem vor der medianen Überlebenszeit erfolgt, wird das Ergebnis des Effektschätzers nicht als bedeutsam verzerrt angesehen.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für die PD-L1 negativen Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für die PD-L1 positiven Patienten ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf der Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet und die Effektmodifikation durch den PD-L1-Status zwar darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (LCSS)***

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem LCSS, liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.6.2.4.3). Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.6.2.4.3). Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

## **Nebenwirkungen**

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE werden Auswertungen unter Ausschluss von Progressionsereignissen herangezogen. Die Nachbeobachtung erfolgte für die Nebenwirkungen für 100 Tage, für den Endpunkt Abbruch wegen UE für 30 Tage (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.3).

### ***SUE***

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für die PD-L1 negativen Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab, ein Zusatznutzen ist somit für diese Patienten nicht belegt. Für die PD-L1 positiven Patienten ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf der Gesamtpopulation, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

***Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

***Abbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

***Alopezie***

Für den Endpunkt Alopezie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4)***

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Dieses ergibt sich für diesen Endpunkt jedoch allein aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer. Aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Nivolumab führt das hohe Verzerrungspotenzial bei einem statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

#### 2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Region I (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt),
- Altersgruppe III (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- Therapielinie (Zweitlinie, Drittlinie, andere)
- ZNS-Metastasen (ja / nein)
- PD-L1-Status (≥ 5 %) (positiv, negativ)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren in der Studie CA209-057 prädefiniert.

Es werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Weiterhin werden Subgruppen nicht dargestellt, wenn weder in der Gesamtpopulation noch in einer der Subgruppen statistisch signifikante und relevante Ergebnisse vorliegen.

Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 18 und Tabelle 19 fassen die Subgruppenergebnisse von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Subgruppen (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie CA209-057</b>						
Gesamtüberleben (Datenschnitt 18.03.2015)						
Region						
USA/Kanada	105	16,8 [10,8; 20,6] 64 (61,0)	110	8,0 [6,7; 10,1] 89 (80,9)	0,52 [0,37; 0,72]	< 0,001
Europa	135	10,3 [6,5; 15,5] 88 (65,2)	134	9,3 [7,5; 10,8] 107 (79,9)	0,81 [0,61; 1,07]	0,136
Rest der Welt	52	11,1 [6,2; 14,3] 38 (73,1)	46	14,5 [10,3; n. e.] 27 (58,7)	1,49 [0,91; 2,45]	0,108
					Interaktion:	0,002 <sup>c</sup>
ZNS-Metastasen						
ja	34	7,6 [4,5; 11,1] 30 (88,2)	34	7,3 [4,4; 10,6] 27 (79,4)	1,04 [0,62; 1,76]	0,876
nein	258	13,1 [10,3; 17,2] 160 (62,0)	256	10,0 [8,5; 11,1] 196 (76,6)	0,71 [0,58; 0,88]	0,002
					Interaktion:	0,186 <sup>c</sup>
PD-L1-Status (≥ 5%) <sup>d</sup>						
positiv	95	18,2 [15,2; n. e.] 46 (48,4)	86	8,1 [6,5; 10,1] 68 (79,1)	0,43 [0,30; 0,63]	< 0,001
negativ	136	9,7 [6,9; 12,6] 99 (72,8)	138	10,1 [8,1; 11,9] 100 (72,5)	1,01 [0,77; 1,34]	0,928
					Interaktion:	< 0,001 <sup>c</sup>
Therapielinie						
Zweitlinie	256	12,8 [10,0; 16,2] 164 (64,1)	259	9,3 [8,0; 10,7] 204 (78,8)	0,69 [0,56; 0,85]	< 0,001
Drittlinie	35	8,2 [2,8; 15,5] 25 (71,4)	31	10,1 [5,9; n. e.] 19 (61,3)	1,34 [0,73; 2,43]	0,336
andere	1	14,7 [n. e.; n. e.] 1 (100,0)	0	0		
					Interaktion:	0,027 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

a: berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)
b: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate
c: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal
d: Anteil der PD-L1 positiven Zellen
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 17: Subgruppen (schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie CA209-057</b>						
schwere UE (CTCAE Grad 3–4)						
Ethnie						
Weiß	262	6,7 [3,9; 13,1] 141 (53,8)	244	1,1 [0,5; 1,8] 179 (73,4)	0,46 [0,37; 0,57]	< 0,001
afro-amerikanisch	7	1,3 [0,2; 10,0] 5 (71,4)	9	0,3 [0,1; 0,4] 8 (88,9)	0,26 [0,07; 0,94]	0,035
asiatisch	9	n. e. [0,4; n. e.] 4 (44,4)	8	0,3 [<0,1; 0,3] 8 (100,0)	0,14 [0,04; 0,49]	0,001
andere	9	3,8 [0,2; n. e.] 6 (66,7)	7	0,3 [0,2; 0,5] 7 (100,0)	0,31 [0,10; 0,98]	0,042
					Interaktion:	0,065 <sup>c</sup>
a: berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)						
b: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.						
c: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						



Tabelle 18: Subgruppen (SUE) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie CA209-057</b>						
SUE						
PD-L1-Status (≥ 5%) <sup>c</sup>						
positiv	93	13,2 [9,6; n. e.] 43 (46,2)	79	5,0 [3,8; 9,0] 44 (55,7)	0,57 [0,37; 0,88]	0,011
negativ	134	13,7 [5,3; 21,0] 58 (43,3)	128	7,1 [5,2; n. e.] 59 (46,1)	0,88 [0,61; 1,27]	0,499
					Interaktion:	0,110 <sup>d</sup>
a: berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) b: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate c: Anteil der PD-L1 positiven Zellen d: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 19: Subgruppen (Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie CA209-057</b>						
Abbruch wegen UE						
Region						
USA / Kanada	104	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (10,6)	94	8,8 [4,5; n. e.] 18 (19,1)	0,39 [0,18; 0,84]	0,014
Europa	131	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (12,2)	130	9,0 [7,1; n. e.] 29 (22,3)	0,40 [0,21; 0,75]	0,003
Rest der Welt	52	n. e. [13,7; n. e.] 9 (17,3)	44	15,7 [n. e.; n. e.] 8 (18,2)	0,98 [0,37; 2,61]	0,966
					Interaktion:	0,094 <sup>c</sup>
a: berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley)						
b: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate						
c: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Region und PD-L1-Status sowie Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale ZNS-Metastasen und Therapielinie. Da keine Informationen zu möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen vorliegen, lassen sich die Subgruppen-ergebnisse nicht vollständig interpretieren. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab ausschließlich die Subgruppenergebnisse für das Merkmal PD-L1-Status herangezogen (für die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven siehe Abbildung 4 und Abbildung 5 in Anhang A)

Für PD-L1 negative Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für PD-L1 positive Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab, somit ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab.

Die in Tabelle 16 dargestellte Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal PD-L1-Status bezieht sich auf einen Grenzwert von  $\geq 5\%$  für PD-L1 positive Zellen. In Tabelle 26 in Anhang A sind ergänzend die Subgruppenergebnisse für das Merkmal PD-L1 für den Endpunkt Gesamtüberleben bei einem Grenzwert von  $\geq 1\%$  und  $\geq 10\%$  PD-L1 positive Zellen dargestellt. Während sich beim Grenzwert  $\geq 1\%$  lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigt ( $p = 0,065$ ), zeigt sich beim Grenzwert  $\geq 10\%$  ebenfalls ein Beleg für eine Effektmodifikation ( $p < 0,001$ ). Für PD-L1 negative Patienten zeigt sich bei keinem der betrachteten Grenzwerte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei der Effektschätzer jeweils konstant bleibt. Für PD-L1 positive Patienten zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab. Dies bestätigt den Zusammenhang zwischen dem PD-L1-Status und dem Gesamtüberleben.

Der pU stellt die Effektmodifikation aufgrund des PD-L1-Status dar, zieht die Ergebnisse aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben heran.

### **Nebenwirkungen**

#### ***schwere UE (CTCAE Grad 3–4)***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie. Für Weiße, Afro-Amerikaner, Asiaten und Andere zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Docetaxel für alle Ethnien. Da ca. 90 % der Patienten in der Studie CA209-057 Weiße waren und diese die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen, werden nachfolgend für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) ausschließlich die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation betrachtet.

Der pU zieht für diesen Endpunkt die Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie nicht heran und leitet auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen ab.

#### ***SUE***

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status. Für PD-L1 negative Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt. Für PD-L1 positive Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status zwar betrachtet, aber basierend auf der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab ableitet.

### ***Abbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Für USA / Kanada und Europa zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab. Für den Rest der Welt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Da jedoch Deutschland die maßgebliche geografische Region für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung ist und der Effekt der Patienten aus Europa dem Effekt der Gesamtpopulation entspricht, werden nachfolgend für den Endpunkt Abbruch wegen UE ausschließlich die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation betrachtet.

Der pU zieht für diesen Endpunkt die Effektmodifikation durch das Merkmal Region nicht heran und leitet auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

### **2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Fragestellung 1 auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

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.

#### **2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Die in den Abschnitten 2.3.2.2 und 2.3.2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet, sind folgende Bewertungen:

- ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben für PD-L1 positive Patienten
- ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt SUE für PD-L1 positive Patienten
- Hinweise auf einen geringeren Schaden für die Endpunkte schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad3–4)
- Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen UE und Alopezie

**Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen**

Die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4) werden per se der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Ebenso der Endpunkt Abbruch wegen UE, da der Anteil der Ereignisse aufgrund schwerer UE (CTCAE Grad 3–4) über 50 % betrug. Der Endpunkt Alopezie wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da aus den Unterlagen im Dossier des pU der Schweregrad der Ereignisse nicht hervorgeht.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Docetaxel

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben PD-L1-Status ( $\geq 5\%$ ) <sup>c</sup>		
positiv	Median: 18,2 vs. 8,1 Monate HR: 0,43 [0,30; 0,63] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>o</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
negativ	Median: 9,7 vs. 10,1 Monate HR: 1,01 [0,77; 1,34] p = 0,928	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
keine Daten verfügbar		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
keine Daten verfügbar		
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE PD-L1-Status ( $\geq 5\%$ ) <sup>c</sup>		
positiv	Median: 13,2 vs. 5,0 Monate HR: 0,57 [0,37; 0,88] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 $\leq$ KI <sub>o</sub> < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
negativ	Median: 13,7 vs. 7,1 Monate HR: 0,88 [0,61; 1,27] p = 0,499	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	Median: 6,2 vs. 0,7 Monate HR: 0,43 [0,35; 0,53] p < 0,00 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	Median: n. e. vs. 15,7 Monate HR: 0,47 [0,31; 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75; Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Alopezie	Ereignisanteil: 3,8 % vs. 26,1 % RR: 0,15 [0,08; 0,27] p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4)	Ereignisanteil: 4,2 % vs. 42,5 % RR: 0,10 [0,06; 0,17] p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Docetaxel  
 (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen          b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)          c: Anteil der PD-L1 positiven Zellen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;          EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
---

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ PD-L1-Status(≥ 5 %) <sup>a</sup> positiv                    Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>	–
<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ PD-L1-Status (≥ 5 %) <sup>a</sup> positiv                    Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> <li>▪ schwere UE (CTCAE Grad 3–4): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Abbruch wegen UE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alopezie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	
<p>a: Anteil der PD-L1 positiven Zellen          CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;</p>	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Für den Endpunkt Gesamtüberleben gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, jedoch nur für Patienten mit positivem PD-L1-Status. Zusätzlich

ergeben sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt sowie Hinweise auf einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Für den Endpunkt SUE ergibt sich für Patienten mit positivem PD-L1-Status zudem ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Hinzu kommt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

#### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Bristol-Myers Squibb. Study of BMS-936558 (nivolumab) compared to docetaxel in previously treated metastatic non-squamous NSCLC (CheckMate057): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.01.2016 [Zugriff: 23.05.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01673867>.

Bristol-Myers Squibb. Study of BMS-936558 (nivolumab) compared to docetaxel in previously treated metastatic non-squamous NSCLC (CheckMate057): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 23.05.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01673867>.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373(17): 1627-1639.

Bristol-Myers Squibb. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (nivolumab) versus docetaxel in previously treated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): study CA209057; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Bristol-Myers Squibb. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (nivolumab) versus docetaxel in previously treated metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.04.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002472-14>.

Bristol-Myers Squibb. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (nivolumab) versus docetaxel in previously treated metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 19.04.2016]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

Bristol-Myers Squibb. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (nivolumab) versus docetaxel in previously treated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: study CA209057; core safety statistical analysis plan for multiple indications [unveröffentlicht].



## **2.4 Fragestellung 2: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, legt der pU keine Studie vor. Stattdessen argumentierte er, dass der in der Fragestellung 1 beobachtete Vorteil von Nivolumab auf die Patienten übertragbar sei, für die Docetaxel nicht angezeigt ist. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2). Insgesamt lagen daher keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei diesen Patienten vor.

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, keine verwertbaren Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab für diese Patienten nicht belegt.

### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 22 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 22: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed oder</li> <li>▪ Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder</li> <li>▪ Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)</li> </ul>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist <sup>c</sup>	BSC <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

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

b: 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.

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

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

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger

Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

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

## **2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)**

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

Der G-BA hat für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Docetaxel oder Pemetrexed  
oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)  
oder
- Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)

Der pU folgt dem G-BA und wählt aus den genannten Alternativen Docetaxel.

Für Patienten für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist, hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dies trifft nach Angaben des G-BA insbesondere auf Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand zu (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Der pU folgt auch für diese Patienten dem G-BA und benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

### **2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C)**

#### **2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

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

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

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.6.1) hat der pU zwischen Patienten unterschieden, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit einem TKI angezeigt ist („Chemotherapie und TKI geeignete“ Patienten) und solchen, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit einem TKI nicht angezeigt ist („Chemotherapie und TKI ungeeignete“ Patienten).

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

### **Population**

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

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

### **Intervention**

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

Gemäß den Angaben in der Fachinformation [3] ist die Behandlungsdauer jedoch nicht bis zum Krankheitsprogress begrenzt, sondern soll solange erfolgen, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz.

#### **2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

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

### **Verzerrungsaspekte**

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Zusätzlich hat der pU in diesem Abschnitt unter Bezug auf das IQWiG-Methodenpapier 4.2 [6] und 2 Veröffentlichungen der EMA [7,8] Angaben zur Ableitung der qualitativen Ergebnissicherheit sowie den Anforderungen für einen Beleg aus einer einzelnen Studie gemacht. Das IQWiG-Methodenpapier 4.2 fordert zur Ableitung eines Belegs aus einer Studie einen p-Wert von  $< 0,001$  [6]. Der pU sieht dagegen eine p-Wert-Grenze von  $< 0,01$  als

ausreichend zur Ableitung eines Belegs an. Er liefert keine Begründung, warum diese Wahl gerechtfertigt ist. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

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

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, die eingeschlossene RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

#### ***Patientencharakteristika***

Der pU hat die Patienten in der eingeschlossenen Studie anhand der folgenden Kriterien charakterisiert: Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, PD-L1-Status, Zelltyp NSCLC, EGFR-Mutationsstatus, ALK-Translokationsstatus, K-RAS-Mutationsstatus, MET-Rezeptorstatus, Therapielinie, Vorherige Erhaltungstherapie, Raucher-Status, ZNS-Metastasen, ECOG Performance Status, Krankheitsstadium, Art des vorherigen Platinregimes, Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie.

Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung wurden lediglich ergänzend die Kriterien Therapie- und Studienabbrecher aufgenommen, während einige der genannten Charakteristika nicht dargestellt wurden.

#### ***Endpunkte***

Im Rahmen der Darstellung der betrachteten Endpunkte beschreibt der pU umfassend, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab relevanten einzelnen Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargestellt.

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

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

Für die Endpunkte spezifische UE liefert der pU nur die Häufigkeiten des Auftretens. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden daher sämtliche statistischen Analysen für diese Endpunkte unter Verwendung des relativen Risikos berechnet.

### **Meta-Analysen**

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **Sensitivitätsanalysen**

Modul 4 C enthält im Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik gemäß LCSS, Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS, generische Lebensqualität gemäß EQ-5D und unerwünschten Ereignissen.

Die Sensitivitäts- und Zusatzanalysen für das Gesamtüberleben sowie für die unerwünschten Ereignisse werden nicht kommentiert, da sie keine zusätzlichen Informationen zur Bewertung liefern.

Da die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS und generische Lebensqualität gemäß EQ-5D nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, wird die Methodik nicht weiter kommentiert.

### ***Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte zur Morbidität***

#### ***Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS***

Für den Endpunkt Symptomatik gemäß LCSS hat der pU ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) gerechnet. Da im MMRM schon zu Beginn weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden, der geringe Rücklauf nicht weiter erklärt und im weiteren Studienverlauf noch geringer wurde, wird diese Auswertung nicht für die Dossierbewertung herangezogen und nicht weiter kommentiert.

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

#### ***Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS hat der pU ein MMRM gerechnet. Da im MMRM schon zu Beginn weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden, der geringe Rücklauf nicht weiter erklärt und im weiteren Studienverlauf noch geringer wurde, wird diese Auswertung nicht für die Dossierbewertung herangezogen und wird nicht weiter kommentiert.

### **Subgruppen / Effektmodifikatoren**

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.6.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 C in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wird hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt.

### **2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung**

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

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

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

#### ***Bibliografische Recherche***

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

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

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase und CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet bei seiner Suche zur Indikation nur den übergeordneten Begriff „non-small-cell lung carcinoma“. Ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus IQWiG-Dossierbewertungen und relevanten systematischen Reviews [9-11] zum kleinzelligen Lungenkarzinom, zeigt, dass es sinnvoll gewesen wäre noch weitere Begriffe wie „adenocarcinoma“ zu verwenden.

#### ***Suche in Studienregistern***

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



Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in allen Studienregistern in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat ebenso wie bei der bibliografischen Recherche für die Suche nach der Indikation nur übergeordnete Begriffe wie „non small cell lung cancer“ verwendet. Durch diese Einschränkung können Studien mit spezifischen Formen des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (z. B. das Adenokarzinom der Lunge) nicht zuverlässig gefunden werden, wie z. B. EUCTR2008-005615-18 aus einem vorangegangenen Dossier zur gleichen Indikation [12]. Eine Einschränkung auf die Indikation in den Studienregistern ICTRP Search Portal sowie EU Clinical Trials Register sollte zudem nur vorgenommen werden, wenn eine ausreichende Variation an Suchbegriffen berücksichtigt wird [13].

Weiter hat der pU im EU Clinical Trials Register in der Suchabfrage zusammengesetzte Suchbegriffe ohne Klammer dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden. Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solchen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Nivolumab identifiziert.

### **2.6.2.3.2 Studienpool**

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

### **Fragestellung 1: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind**

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind, legt der pU die Studie CA209-057 vor. In der Studie wurde Nivolumab mit Docetaxel verglichen wurde. Der pU hat diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie CA209-057 für die Bewertung des Zusatznutzens wird gefolgt.

**Fragestellung 2: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind**

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, legt der pU keine Studie vor.

In den Abschnitten 4.3.1.3.3 und 4.4.2 des Moduls 4 C führt der pU aus, warum die Ergebnisse aus der Studie CA209-057 (mit Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind) aus seiner Sicht auf die Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, übertragbar seien.

Der pU argumentiert, für diese Population ergäbe sich ein Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu BSC implizit aus dem Zusatznutzen von Nivolumab versus Docetaxel. Hierzu führte er die Shepherd-Studie an, in der die Überlegenheit von Docetaxel gegenüber BSC in Bezug auf die Überlebenszeitverlängerung gezeigt wurde [14].

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

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

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

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

In der Studie Shepherd wies lediglich ein Viertel der untersuchten Patienten einen ECOG-PS 2 auf, die restlichen Patienten hatten einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1). Es

finden sich in der Publikation auch weder Ergebnisse für die Nutzen- noch für die Schadenendpunkte für die Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 2. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Subgruppe mit ECOG-PS 2 ist damit nicht gegeben.

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

#### **2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Studie CA209-057.

##### **2.6.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Das Studiendesign ist im Wesentlichen umfassend beschrieben. In Bezug auf die Intervention werden Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung ergänzt. Die Patientencharakteristika werden um Angaben zur Krankheitsdauer und zur der Anzahl der Therapie- bzw. Studienabbrecher ergänzt.

##### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CA209-057 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies begründete er zum einen damit, dass rund 83 % der Patienten aus den westlichen Industrieländern (inklusive Deutschland) kommen und ca. 92 % der Patienten der ethnischen Gruppe „weiß“ angehören.

Zum anderen führte der pU eine retrospektive Beobachtungsstudie an (LENS-Studie) [15-17], die auf Patientendaten aus Deutschland, Frankreich, Spanien und Italien basiert. Bei der Gegenüberstellung der demografischen Eigenschaften der Patienten beider Studien (Kohorte II der LENS-Studie und Studie CA209-057) kam der pU zu dem Schluss, dass die Studienpopulationen in Bezug auf Alter, Geschlecht und Krankheitsstadium vergleichbar seien.

Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse mit Blick auf die untersuchte Patientenpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind. Da in der Studie CA209-057 jedoch keine Patienten mit ECOG-PS 2 eingeschlossen waren, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

##### **2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in

Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 C (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie CA209-057 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Die Auswirkung der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene beurteilt und gegebenenfalls entsprechend kommentiert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird vom pU als niedrig eingeschätzt. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Die Endpunkte gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß LCSS) und generische Lebensqualität (EQ-5D) werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt und die Einschätzung ihres Verzerrungspotenzials daher nicht kommentiert.

Der pU beurteilt das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Abbruch wegen UE mit hoch, da eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Der pU beurteilt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und SUE mit niedrig. Dieser Einschätzung wird lediglich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) gefolgt. Dies wird im Folgenden begründet.

Im Nivolumab-Arm liegt die mediane geschätzte Beobachtungszeit für UE, die sich aus der medianen Behandlungszeit (2,6 Monate) plus 100 Tagen ergibt, bei 5,9 Monaten. Im Docetaxel-Arm liegt die geschätzte Beobachtungszeit bei einer medianen Behandlungszeit von 2,3 Monaten bei 5,6 Monaten. Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und SUE.

Bei den schweren UE (CTCAE Grad 3–4) ist aufgrund des sehr frühen Auftretens der UE im Docetaxel-Arm (mediane Zeit bis zum Auftreten 0,7 Monate) im Vergleich zur medianen Beobachtungszeit und in Anbetracht der Größe des Effektes (HR: 0,43 [0,35; 0,53]) ein Szenario, in dem informative Zensierungen eine den Effekt verändernde Auswirkung haben könnten, unrealistisch. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt, dem pU folgend, als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt SUE beträgt die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SUE im Nivolumab-Arm 12,0 Monate und im Docetaxel-Arm 6,1 Monate, somit kann bei einem bedeutenden Anteil der Patienten informative Zensierung vorliegen. Es ist nicht ersichtlich, bei welchen Patienten bis zum Ende der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten ist und welche

Patienten somit zensiert sind. Daraus resultiert ein hohes Verzerrungspotenzial für das geschätzte Hazard Ratio.

Für die UE-Endpunkte liegen keine entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven vor, die für eine vollständige Bewertung des Verzerrungspotenzials erforderlich wären.

Mithilfe der Daten zu den spezifischen UE (Alopezie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [CTCAE Grad 3–4]) werden über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) relative Risiken geschätzt. Zwar ist die geschätzte mediane Beobachtungszeit für UE zwischen den Gruppen ähnlich, allerdings ist die geschätzte mittlere Beobachtungszeit für UE zwischen den Gruppen unterschiedlich (Nivolumab: 9,0 Monate vs. Docetaxel: 6,6 Monate), sodass von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird. Zusätzlich kommt für den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt Alopezie noch die subjektive Komponente des Endpunktes hinzu. Für den Endpunkt spezifische UE (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [CTCAE Grad 3–4]) liegt durch die längere Beobachtungszeit eine Verzerrung zuungunsten des Nivolumab-Arms vor. Da in diesem Studienarm weniger Ereignisse aufgetreten sind als in dem Docetaxel-Arm, wird die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.3.2.2) als hoch eingestuft. Daher ist für diese Endpunkte die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen möglich.

#### **2.6.2.4.3 Ergebnisse**

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

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

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

##### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie CA209-057 war er definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

##### ***Morbidität***

- Symptomatik (LCSS-Fragebogen, Average Symptom Burden Index [ASBI])  
eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Bei dem LCSS-Fragebogen handelt es sich um ein indikationsspezifisches Instrument zur Messung physischer und funktioneller Beeinträchtigungen durch die Erkrankung [18,19]. Das Instrument umfasst 9 Fragen, von denen 6 Fragen die Schwere der Symptome Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Atemnot, Bluthusten sowie Schmerzen während der letzten

24 Stunden erfassen. Die Schwere der Symptome wird jeweils auf einer VAS von 100 mm Länge durch den Patienten markiert, wobei 0 dem geringsten und 100 dem stärksten Ausmaß des jeweiligen Symptoms entspricht. Zur Erhebung der Symptomatik kann ein Mittelwert der 6 Symptom-Items als ASBI ausgewertet werden.

In Übereinstimmung mit dem pU werden die Fragen 1 bis 6 des LCSS der Morbidität zugeordnet. Der pU legt für die Studie CA209-057 Auswertungen zu den Einzelfragen wie auch dem ASBI als Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine Minimal important Difference [MID] von 10 mm) vor. Hierbei handelt es sich um die a priori geplante Auswertung. Allerdings wird für den ASBI eine MID von 15 mm als adäquat angesehen [20]. Die Analysen auf der Basis einer MID von 10 mm werden deswegen nicht herangezogen. Der pU legt darüber hinaus folgende Sensitivitätsanalysen vor:

- Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) für den ASBI
- Änderung zum Ausgangswert (MMRM)
- Rate an Patienten mit Verbesserung des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome zur Woche 12
- Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome

Die MMRM-Analysen könnten grundsätzlich herangezogen werden. Die vorgelegten Analysen beruhen allerdings auf den Daten von weniger als 70 % der Patienten und sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Eine Analyse zu den Ursachen fehlender Werte wurde vom pU nicht vorgelegt.

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

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

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU präsentiert Responderanalysen der EQ-5D VAS als Zeit bis zur Verschlechterung (definiert über eine MID von 7 mm) vor. Diese Auswertung war in der Studie nicht präspezifiziert und die MID repräsentiert das untere Ende einer Spanne von 7 bis 10 mm [21]. Sachgerecht wäre eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse basierend auf der oberen Spanne (10 mm) als MID. Diese liegt im Dossier des pU nicht vor. Die Analysen auf der Basis einer

MID von 7 mm werden deswegen nicht herangezogen. Darüber hinaus zeigt der pU weitere Analysen der EQ-5D VAS:

- PMM für den EQ-5D-VAS
- Änderung zum Ausgangswert (MMRM)
- Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS

Die MMRM-Analysen könnten grundsätzlich herangezogen werden. Die vorgelegten Analysen für das MMRM beruhen allerdings auf den Daten von nur etwa 69,6 % der Patienten und sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Eine Analyse zu den Ursachen fehlender Werte wurde vom pU nicht vorgelegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS-Fragebogen, Global three-item composite Index [GTIC]): nicht eingeschlossen

Der LCSS ist bereits unter Morbidität beschrieben (siehe oben). Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik legt der pU Auswertungen von 3 weiteren Fragen. Dabei handelt es sich um 3 zusätzliche Fragen zur Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigungen und der Lebensqualität allgemein (Fragen 7 bis 9). Diese fasst er zum GTIC zusammen und ordnet diese Auswertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Letzterem wird nicht gefolgt. So verweisen die Autoren der vom pU vorgelegten Publikationen [18,19] zur Validierung des Instruments selbst darauf hin, dass der LCSS primär die physischen und funktionellen Dimensionen der Lebensqualität erfasst. Insgesamt ist der LCSS also nicht dafür geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfänglich zu erfassen.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D Index Wert): nicht eingeschlossen

Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen mit jeweils 3 Antwortkategorien. Diese ordnet der pU der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. In Modul 4 C liegen folgende Auswertungen des EQ-5D vor:

- PMM für den EQ-5D-Index-Wert
- Änderung des EQ-5D-Index-Werts zur Baseline (MMRM)
- Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts

Es liegen keine Angaben dazu vor, wie der Indexwert ermittelt wurde und ob er auf Basis von Patientenauskünften im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt wurde. Aus diesem Grund ist der EQ-5D für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht relevant. Die

Auswertungen auf Basis der einzelnen Dimensionen können nicht interpretiert werden, da den Messwerten keine arithmetischen Eigenschaften zugeordnet werden können [22].

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4): eingeschlossen

Der pU präsentiert Überlebenszeitanalysen der SUE und schweren UE (CTCAE Grad 3–4) sowohl für den Zeitraum bis zum Ende der Behandlung plus 30 Tage Nachbeobachtung als auch für den Zeitraum bis zum Ende der Behandlung plus 100 Tage Nachbeobachtung. In der Studie CA209-057 sollte das Eintreten einer Krebserkrankung als SUE gewertet werden, dies schloss auch das Auftreten von Metastasen oder krebsbedingten Schmerz ein. Somit wurden wahrscheinlich auch Ereignisse als UE klassifiziert, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Während die Analyse der UE mit 30 Tagen Nachbeobachtung diese Ereignisse enthält, hat der pU die Analyse mit 100 Tagen Nachbeobachtung ohne die Ereignisse vorgelegt, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Der pU schließt zu diesem Zweck eine Reihe von PTs aus der SOC „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus der Analyse aus. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen basierend auf 100 Tagen Nachbeobachtung herangezogen, einerseits wegen der längeren Nachbeobachtung, andererseits wegen der Nichtberücksichtigung der Ereignisse, die die Progression der Erkrankung abbilden.

- Abbruch wegen UE

Der pU präsentiert 2 Überlebenszeitanalysen des Endpunkts Abbruch wegen UE bis 30 Tage nach Ende der Behandlung. Zum einen auf Basis aller Ereignisse, zum anderen ohne Ereignisse die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können (siehe oben). Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen ohne Progress der Grunderkrankung herangezogen.

- Arzneimittelbedingte UE

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



### **Zusätzlich eingeschlossene Endpunkte**

- Spezifische UE: eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 C keine Analysen spezifischer UE dar. Für die Nutzenbewertung erfolgt die Auswahl spezifischer UE zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Alopezie, PT
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC (CTCAE Grad 3–4)

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU hat Analysen zu einer Vielzahl von Subgruppenmerkmalen vorgelegt. Von diesen werden die Region I (USA / Kanada, Europa, Rest der Welt), die Altersgruppe III (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), das Geschlecht (männlich, weiblich) und Ethnie (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere) berücksichtigt. Zur Beschreibung der Krankheitsschwere werden weiterhin die Therapielinie (Zweitlinie, Drittlinie, andere) und das Vorhandensein von ZNS-Metastasen (ja / nein) eingeschlossen. Da der Wirkmechanismus von Nivolumab über den PD-L1-Rezeptor erfolgt, wird auch der PD-L1-Status (positiv [Grenzwert von ≥ 5 %], negativ) als potenzieller Effektmodifikator herangezogen.

#### **2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

#### **2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

#### **2.6.2.7 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.6.2.7.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

### **Fragestellung 1: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind**

Der pU hat die vorliegende Studie CA209-057 der Evidenzstufe Ib zugeordnet und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben und schwere UE (CTCAE Grad 3–4) als niedrig ein, dem wird gefolgt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird übereinstimmend mit dem pU als hoch eingeschätzt. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Schließlich gibt der pU an, dass sich aus seiner Sicht aus der Studie CA209-057 ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten ließe. Dies begründet er damit, dass es in onkologischen Indikationen üblich sei, nur eine Phase-III-Zulassungsstudie vorzulegen. Darüber hinaus führt er aus, dass die Studie CA209-057 aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils vorzeitig beendet wurde, damit auch die Patienten im Docetaxel-Arm im Rahmen einer Extensionsphase von Nivolumab profitieren können. Weiterhin verweist der pU auf die hohe Anzahl von Studienzentren, die sehr kleinen p-Werte und die über alle untersuchten Subgruppen hinweg aus seiner Sicht konsistenten Ergebnisse.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung gestellt, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Dies gilt unabhängig von der Indikation und dem Vorgehen der Zulassungsbehörden. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, so sind an diese Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen. Die Anforderungen sind in den allgemeinen Methoden des IQWiG beschrieben [6]. Die vorgelegte Studie erfüllt diese Anforderungen nicht.

### **Fragestellung 2: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind**

In Ermangelung direktvergleichender Studien von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, hat der pU die Studie CA209-057 als bestverfügbare Evidenz herangezogen. Die Aussagekraft der Nachweise für diese Patientengruppe stuft er aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials durch die Übertragung der Ergebnisse als niedrig ein.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Abweichend vom pU wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, als nicht gegeben angesehen (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2), sodass für diese Population keine Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber BSC getroffen werden kann.

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

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

#### **Fragestellung 1: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind**

Für erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI geeignet sind, leitet der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel ab.

Er begründet dies mit den statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Nivolumab für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik (LCSS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS), UE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4), SUE und Therapieabbruch wegen UE.

Der pU leitet den Zusatznutzen ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation ab, stellt jedoch auch die Subgruppenanalysen zu dem Merkmal PD-L1-Status ( $\geq 10\%$  positive Zellen) dar. Er argumentiert, in der Gesamtschau sei eine getrennte Ableitung des Zusatznutzens in Abhängigkeit von einer hohen oder niedrigen PD-L1 Expression nicht sachgerecht.

Bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit des vorgelegten Vergleichs wird vom pU abgewichen. Wie in Abschnitt 2.6.2.7.1 begründet, lässt sich aus der Studie CA209-057 maximal ein Hinweis ableiten. Darüber hinaus werden die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (LCSS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) und UE nicht zur Abwägung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2). Auch hinsichtlich der Effektmodifikation durch den PD-L1-Status wurde von der Einschätzung des pU abgewichen. Der PD-L1-Status ist für die zu bearbeitende Fragestellung ein Effektmodifikator und wird bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.3.3.1 dargestellt.

#### **Fragestellung 2: Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind**

Für Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, sieht der pU die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-057 als gegeben an

und leitet einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu BSC ab. Das Ausmaß begründet der pU mit der Unsicherheit bei der Einschätzung der Verträglichkeit von Nivolumab verglichen mit BSC. Die Wahrscheinlichkeit stuft er in Hinblick auf das hohe Verzerrungspotenzial durch die Übertragung der Ergebnisse herab.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, als nicht gegeben angesehen wird (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

## **2.6.2.8 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **2.6.2.8.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

### **2.6.2.8.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

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

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

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

### **2.6.2.8.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

### **3 Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

Die GKV-Zielpopulation unterteilt sich weiterhin in Patienten, die für eine Chemotherapie oder Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)

- geeignet sind (Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten) oder
- nicht geeignet sind (Chemotherapie- oder TKI-ungeeignete Patienten).

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

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

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

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Als Ausgangswert für seine Berechnungen entnimmt der pU Angaben zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2009 bis 2012 einem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) [23]. Dem Bericht [23] ist zu entnehmen, dass 55 300 neu erkrankte Fälle für 2016 prognostiziert wurden. Weiterhin schätzt der pU unter der Annahme eines linearen Anstiegs 81 162 prävalente (5-Jahres-Prävalenz) Fälle im Jahr 2016. Diese beiden Werte bilden das Minimum beziehungsweise Maximum einer Spanne.

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

###### **1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC**

Der pU ermittelt den Anteil aus Angaben von 2 Registeranalysen: Zum einen Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) [24] und zum andere Angaben des Tumorregisters München (TRM) [25,26] und errechnet dann den Mittelwert der beiden Angaben (81,3 %).

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

Den Anteil der Patienten in Stadium IIIB / IV entnimmt der pU den Krebsregistern ADT/KoQk [27] und TRM [28] sowie einer deutschen Kohortenstudie [29] und errechnet wiederum den Mittelwert (54,7 %).

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

Den Anteil der Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie bestimmt der pU anhand der 1. Kohorte der deutschen Patienten der Lens-Studie (63,1 %) [17,30]. Hierbei handelt es sich um eine vom pU beauftragte nicht-interventionelle Studie, bei der im Zeitraum von 2009 bis 2014 Lungenkrebspatienten in 4 europäischen Ländern, unter anderem in Deutschland, untersucht wurden. Die Kohorte 1 umfasst diagnostizierte Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB / IV.

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

Der pU definiert die Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, als Patienten mit Progression nach einer Erstlinienchemotherapie oder mit einer Erhaltungstherapie nach einer systemischen Erstlinientherapie. Den Anteil dieser Patienten ermittelt der pU wieder auf Basis der Daten der deutschen Patienten in der 1. Kohorte der Lens-Studie [17,30], in welcher 93,8 % eine systemische Erstlinientherapie erhielten, davon 79,5 % eine Erstlinienchemotherapie erhielten und davon gemäß seiner Definition 64,9 % für eine Zweitlinientherapie infrage kommen.

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 87,4 % GKV-Versicherten ergeben sich laut pU 6567 bis 9639 Patienten als GKV-Zielpopulation.

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten, die für eine Behandlung mit Chemotherapie oder TKI geeignet sind, zieht der pU die Daten der deutschen Patienten der 2. Kohorte der Lens-Studie heran [17]. In der Kohorte 2 wurden nur Patienten betrachtet, die mit einer Zweitlinientherapie beginnen. Demnach haben 88,5 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 bis 2 und 11,5 % der Patienten einen ECOG-PS von 2 bis 4. Die Anzahl der Patienten mit ECOG-PS 2 wurde dabei zu gleichen Teilen auf die beiden Gruppen aufgeteilt. Daraus ergeben sich 5810 bis 8527 Patienten, die für eine Behandlung mit Chemotherapie oder TKI geeignet sind und 758 bis 1112 Patienten, die für eine Behandlung mit Chemotherapie oder TKI nicht geeignet sind.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Datenlage in Deutschland ist für diese Zielpopulation sehr unsicher. Die vom pU ermittelten Anteilswerte liegen aber im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC überwiegend in einem plausiblen Bereich.

Zur Ermittlung der Patienten mit Lungenkarzinom zieht der pU ausschließlich die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 als Obergrenze heran. Patienten, die im Jahr 2016 sterben, berücksichtigt der pU damit nicht. Die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 stellt somit die Untergrenze dar. Als Obergrenze ist die Addition der 5-Jahres-Prävalenz für 2015 und der Inzidenz für 2016 anzusehen.

Beim Anteil der Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, liegt wahrscheinlich eine Überschätzung vor, da beim Vorgehen des pU nicht sichergestellt ist, dass alle diese Patienten eine Zweitlinientherapie tatsächlich beginnen. Deshalb ist davon auszugehen, dass der Anteil dieser Patienten geringer ist als vom pU angenommen. Ein Hinweis hierauf zeigt sich in dem vom pU eingereichten Bericht zur Lens-Studie [17], dem zu entnehmen ist, dass von allen Patienten im Stadium IIIB / IV mit nicht plattenepithelialer Histologie 52,5 % einen progredienten Verlauf zeigen oder eine Zweitlinientherapie beginnen. Dieser Anteil wurde anhand der Daten aller internationalen Studienteilnehmer und nicht nur anhand der Daten der deutschen Patienten berechnet.

Die Anteile der Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2 bzw. 2 bis 4 sind mit Unsicherheit behaftet, da die Stichprobe der zugrunde gelegten Quelle [17] sehr klein ist (n = 104 Patienten).

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation stellt insgesamt eine Unterschätzung dar, da vor allem der Ausgangswert in seiner Berechnung höher liegen sollte.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz aus. Er leitet dies aus den Angaben des RKI ab, aus welchen er einen linearen Trend berechnet [23,31].

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

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

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

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

- für Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten:  
Docetaxel oder Pemetrexed  
oder  
Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)  
oder  
Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)
- für Chemotherapie- oder TKI-ungeeignete Patienten: BSC

Der G-BA beschreibt BSC als diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet und konkretisiert, dass tumorspezifische Therapien in der Regel nicht Bestandteil einer BSC sind. Entsprechend diesen Vorgaben listet der pU anhand einer S3-Leitlinie [32] Symptome und entsprechende medikamentöse sowie nichtmedikamentöse Therapien detailliert auf, die im Rahmen einer BSC zur Anwendung kommen können. Die Kosten werden bei den medikamentösen Therapien nicht anhand der Behandlungsdauern und Verbrauchsangaben in den Fachinformationen und der Kostenangaben in der Lauer-Taxe ermittelt, sondern auf Basis von definierten Tagesdosen (defined daily dose) und unter Verwendung des Arzneimittelverordnungsreports. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab, Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab, Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab, Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2016 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU stellt ausschließlich Kosten für die Prämedikation bei der Gabe von Docetaxel und Pemetrexed dar und vernachlässigt sonstige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Bei der Gabe von Docetaxel berechnet der pU Kosten für Dexamethason, obwohl



dies nicht zwingend von der Fachinformation vorgesehen ist. Andererseits fehlt die Berücksichtigung von Kosten der Infusionstherapie bei Nivolumab, Docetaxel und Pemetrexed.

Der pU berechnet die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe korrekt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind abgesehen vom Mangel in 3.2.4 plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten Nivolumab erhalten werden. Weiterhin geht der pU davon aus, dass auch ein Teil der Chemotherapie- oder TKI-ungeeignete Patienten Nivolumab erhalten werden.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation stellt insgesamt eine Unterschätzung dar, da vor allem der Ausgangswert in seiner Berechnung höher liegen sollte.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Nivolumab, Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib liegen trotz des Mangels bei der Berücksichtigung der GKV-Zusatzleistungen in einem plausiblen Bereich. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Nivolumab ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed oder</li> <li>▪ Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder</li> <li>▪ Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)</li> </ul>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist <sup>c</sup>	BSC <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB / IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben  
 b: 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.  
 c: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).  
 d: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet  
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

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 Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	6567–9639	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation stellt insgesamt eine Unterschätzung dar, da vor allem der Ausgangswert in seiner Berechnung höher liegen sollte.
	davon		
	Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten	5810–8527	Der pU operationalisiert den Anteil der Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten als den Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2. Der pU operationalisiert den Anteil der Chemotherapie- oder TKI-ungeeigneten Patienten als den Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 2 bis 4. Diese Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet, da die Stichprobe der zugrunde gelegten Quelle [17] sehr klein ist.
	Chemotherapie- oder TKI-ungeeignete Patienten	758–1112	
<p>a: Angaben des pU            GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	108 311,32 <sup>b</sup>	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Nivolumab, Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib liegen trotz des Mangels bei der Berücksichtigung der GKV-Zusatzleistungen in einem plausiblen Bereich.
Docetaxel	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie davon Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten (Gefitinib oder Erlotinib nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden; Crizotinib nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)	24 088,08 <sup>c</sup>	
Pemetrexed		72 125,28–72 791,42 <sup>c</sup>	
Erlotinib		32 408,84 <sup>d</sup>	
Gefitinib		39 695,21 <sup>d</sup>	
Crizotinib		74 046,33 <sup>d</sup>	
BSC	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie davon Chemotherapie- oder TKI-ungeeignete Patienten	0–27 838,81	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Angaben des pU  b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfsstaxe.  c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfsstaxe  d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.  ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

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

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

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

*Zudem sollten Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen.*

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

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

- *Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.*
- *Die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“*

## 5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2016 [Zugriff: 07.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Axios Pharma. Docetaxel axios 20 mg/1ml, - 80 mg/4ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2012 [Zugriff: 21.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
7. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/205/95/Rev.4, Oncology Working Party [online]. 2012. URL: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
8. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/27994/2008/Rev. 1, Oncology Working Party [online]. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2012. URL: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
9. Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF et al. Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD009948.
10. Popat S, Mellemaard A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol* 2015; 11(3): 409-420.
11. De Castria TB, Da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8): CD009256.



12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-17 [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 318). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-17\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: [https://www.iqwig.de/download/GA14-01\\_Arbeitspapier\\_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf).
14. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095-2103.
15. Solem C, Gueron B, Penrod JR, Lees M, Macahilig C, Baeten S et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain; Abstract number: 3115; ESMO 2015. [online] 2015. URL: <http://www.eccocongress.org/Vienna2015/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=21782>.
16. Solem CT, Penrod JR, Lees M, Manley Daumont M, Macahilig CP, Baeten S et al. RESOURCE UTILIZATION AMONG ADVANCED SQUAMOUS AND NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS RECEIVING SECOND-LINE TREATMENT IN FRANCE, GERMANY, ITALY, AND SPAIN: RESULTS OF A RETROSPECTIVE MEDICAL CHART REVIEW; Abstract 60128; ISPOR 2015. Supplement der Zeitschrift Value in Health (Value in Health, Volume 18, Issue 7). [online] 2015.
17. Bristol-Myers Squibb. Treatment patterns, outcomes and resource use study for advanced stage non-small cell lung cancer (squamous and non-squamous) in Europe: study CA209-116; non-interventional study report [unveröffentlicht]. 2015.
18. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer* 1993; 29A(Suppl 1): S51-S58.
19. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies: psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. *Cancer* 1994; 73(8): 2087-2098.
20. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung cancer symptom scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 30-36.

21. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
22. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: [http://www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/Folders\\_Flyers/EQ-5D-3L\\_UserGuide\\_2015.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf).
23. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.html?nn=2640382](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.html?nn=2640382).
24. Merk J, Reineke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 31. Deutscher Krebskongress; 19.-22.02.2014; Berlin, Deutschland. URL: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge\\_vortrag\\_drmerk\\_%2021022014.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf).
25. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken C33, C34: nicht-kleinzell. BC; Diagnosejahr 1998-2013; Erstellungsdatum 19.05.2015 [online]. [Zugriff: 15.03.2016]. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base\\_C34n\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf).
26. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken C33, C34: kleinzell. BC; Diagnosejahr 1998-2013; Erstellungsdatum 19.05.2015 [online]. [Zugriff: 15.03.2016]. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base\\_C34s\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf).
27. Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Update Epidemiologie Lungenkarzinom in Deutschland: Daten der klinischen Krebsregister [online]. In: 30. Deutscher Krebskongress; 22.-25.02.2012; Berlin, Deutschland. URL: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/4.%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202012/Fachvortraege%20DKK%202012/Lunge\\_Update%20Epi\\_DKK2012.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/4.%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202012/Fachvortraege%20DKK%202012/Lunge_Update%20Epi_DKK2012.pdf).
28. Tumorregister München, Boehringer Ingelheim Pharma. Tumorstatistik: Überleben (C33, C34: Nicht-kleinzell. BC); Datenbankexport 03.01.2013. Zitiert nach Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Afatinib (Giotrif®). Modul 3A. EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; Stand: 14.11.2013 [online]. 2013. URL: <https://www.g-ba.de>.
29. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4): e002560.

30. Bristol-Myers Squibb. LENS Additional Analyses; data on file. Bristol-Myers Squibb Company; 2015.

31. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Datenstand: 17.12.2015 [online]. 2015. URL:

[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).

32. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie 2010; 64(Suppl 2): e1-e164.

**Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven und ergänzende Ergebnisse zum PD-L1-Status**

Figure S.4.1:  
 Kaplan-Meier Plot of Duration of Study Therapy - All Treated Subjects

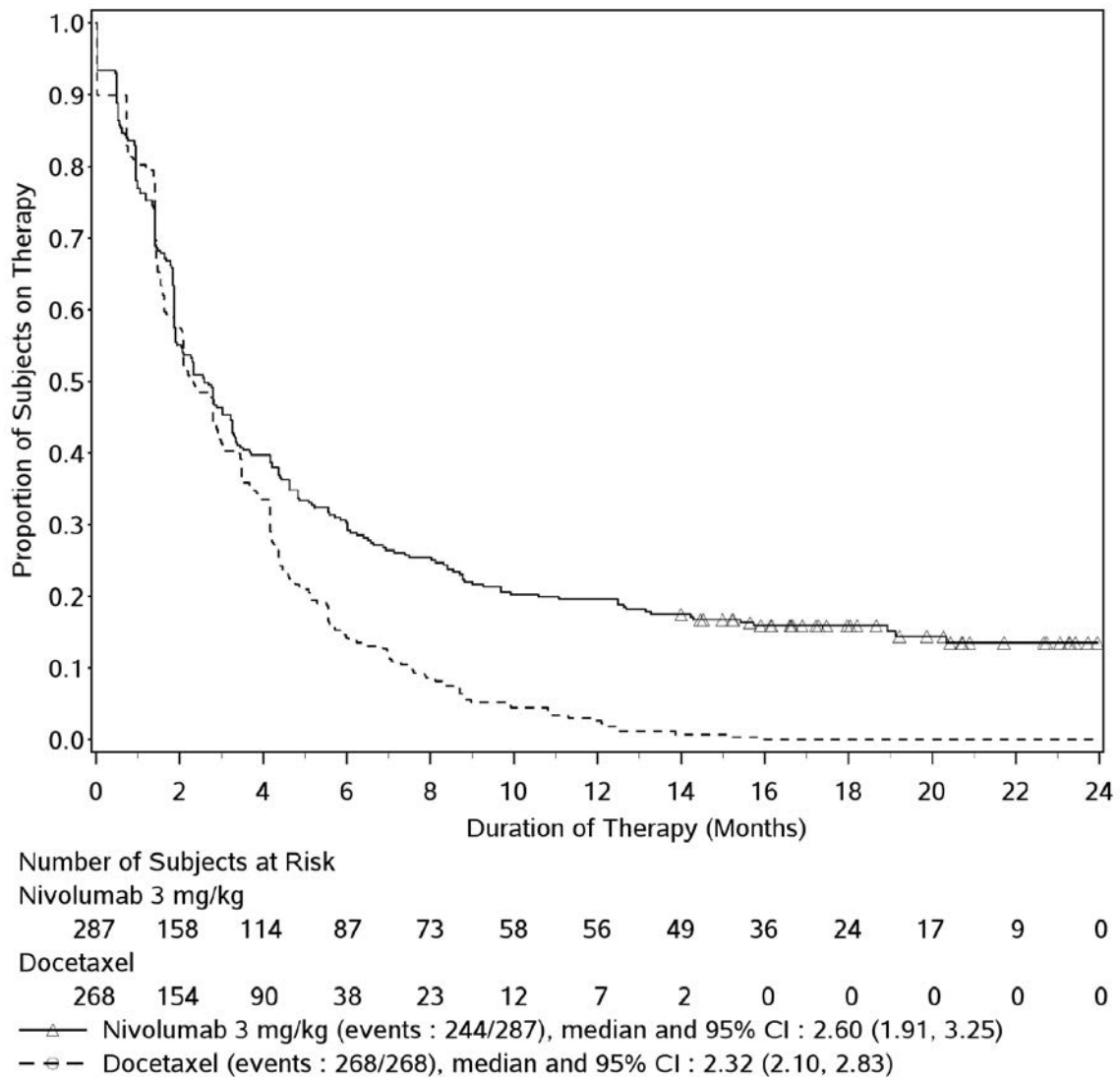
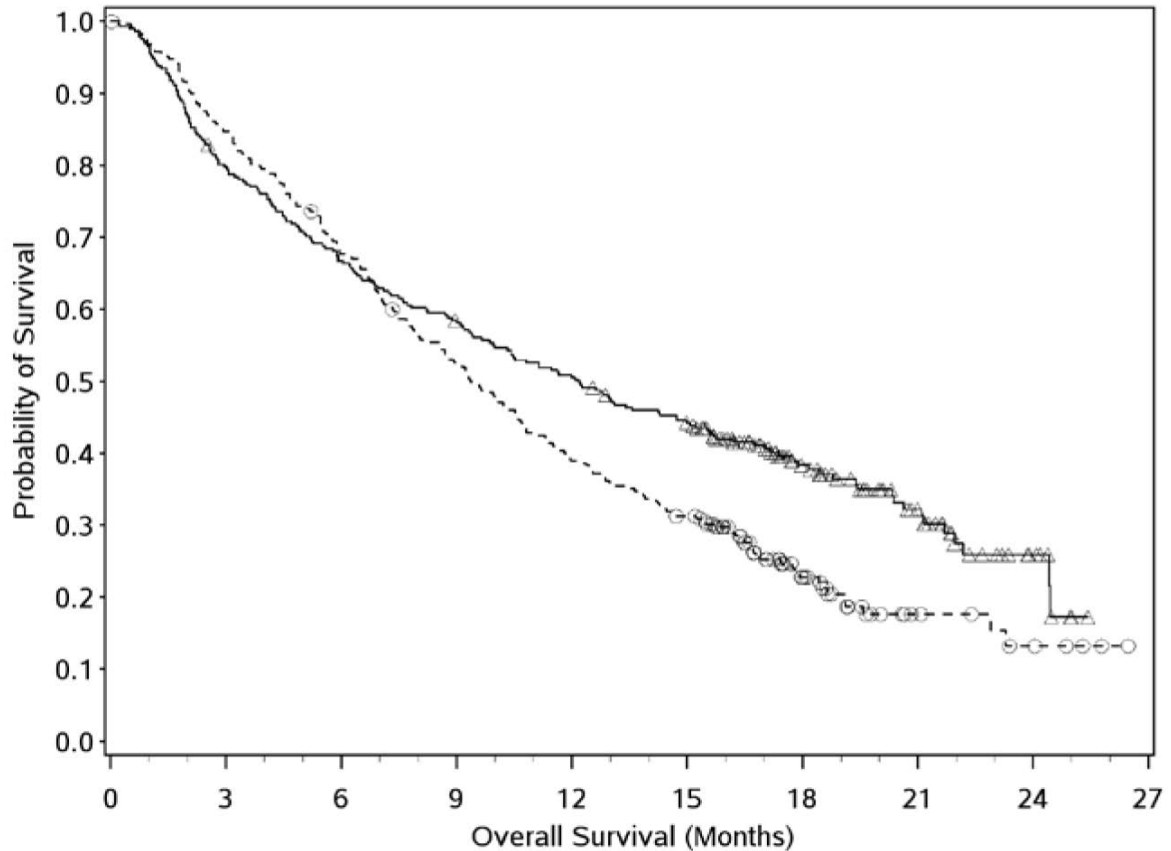


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Behandlungsdauer– RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel



Number of Subjects at Risk

Nivolumab

292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

Docetaxel (057)

290	244	194	150	111	88	34	10	5	0
-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	---	---

—△— Nivolumab (events : 190/292), median and 95% CI : 12.19 (9.66, 14.98)

--○-- Docetaxel (057) (events : 223/290), median and 95% CI : 9.36 (8.05, 10.68)

Hazard Ratio (Nivolumab over Docetaxel (057)) and 95% CI: 0.73 (0.60, 0.89)

Hazard Ratio (Nivolumab over Docetaxel (057)) and 95.92% CI: 0.73 (0.59, 0.89)

Stratified log-rank p-value: 0.0015

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich:  
 Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 18.03.2015)

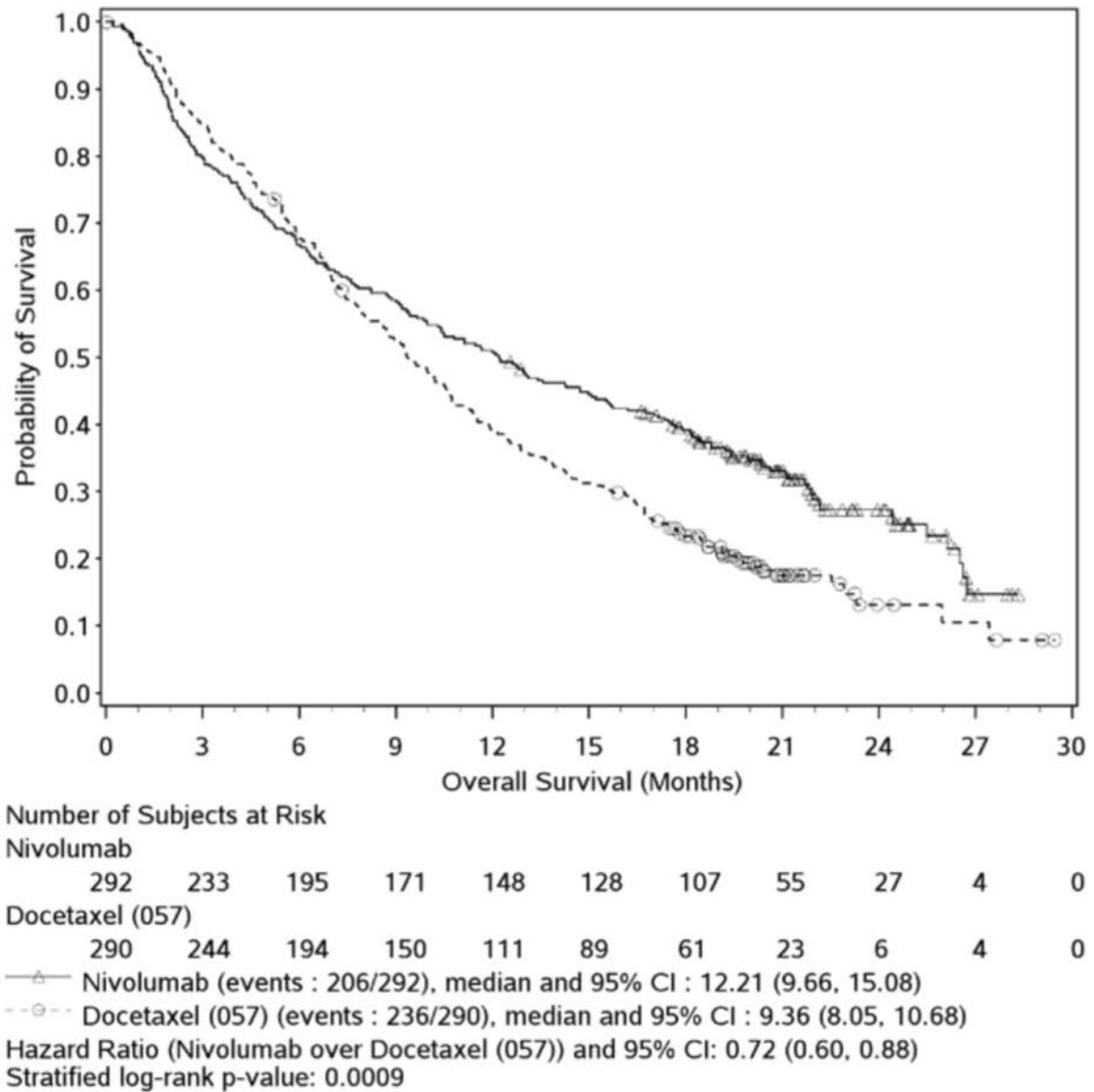


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 01.07.2015)

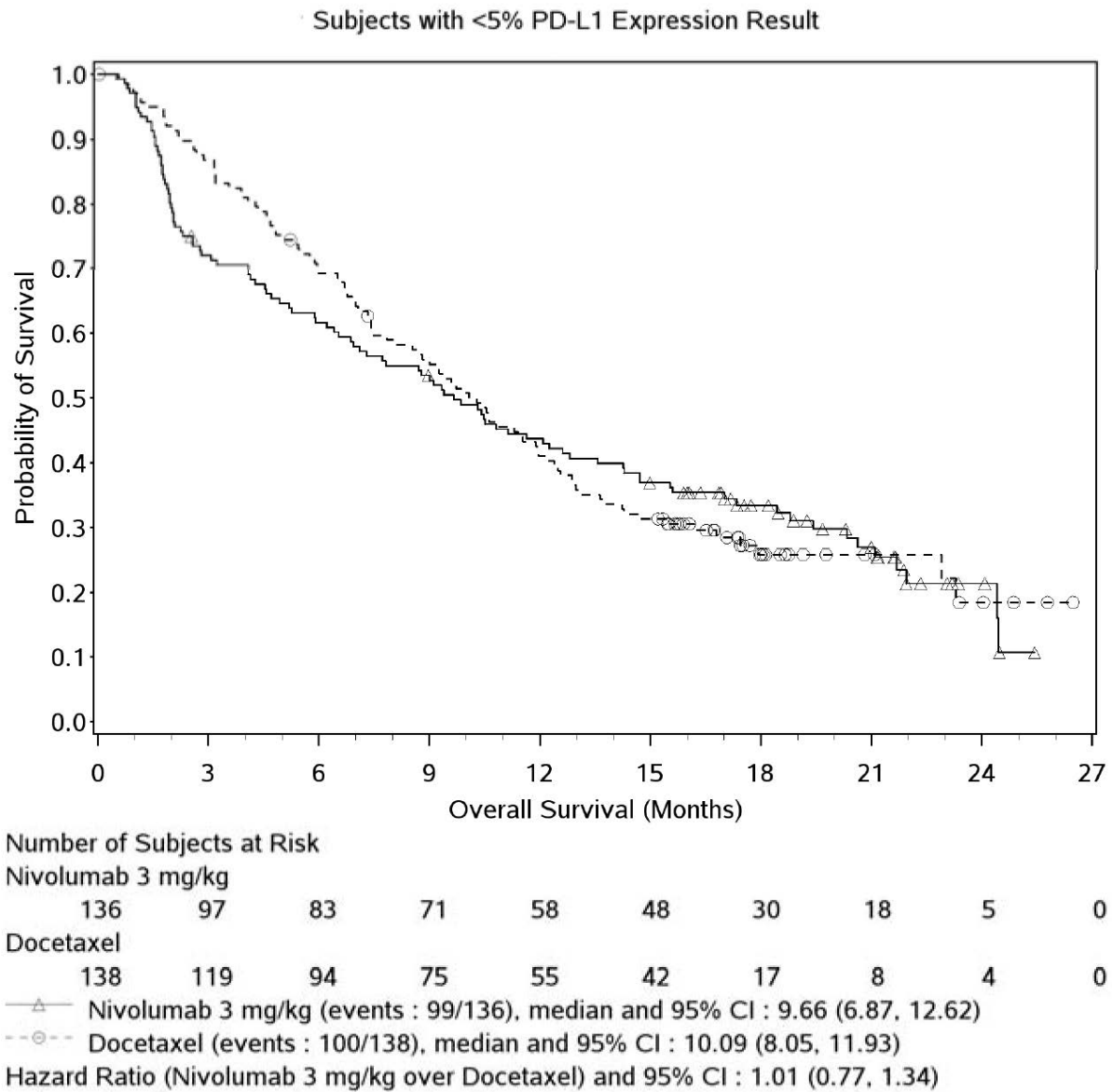


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (PD-L1 negative Patienten) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 18.03.2015)

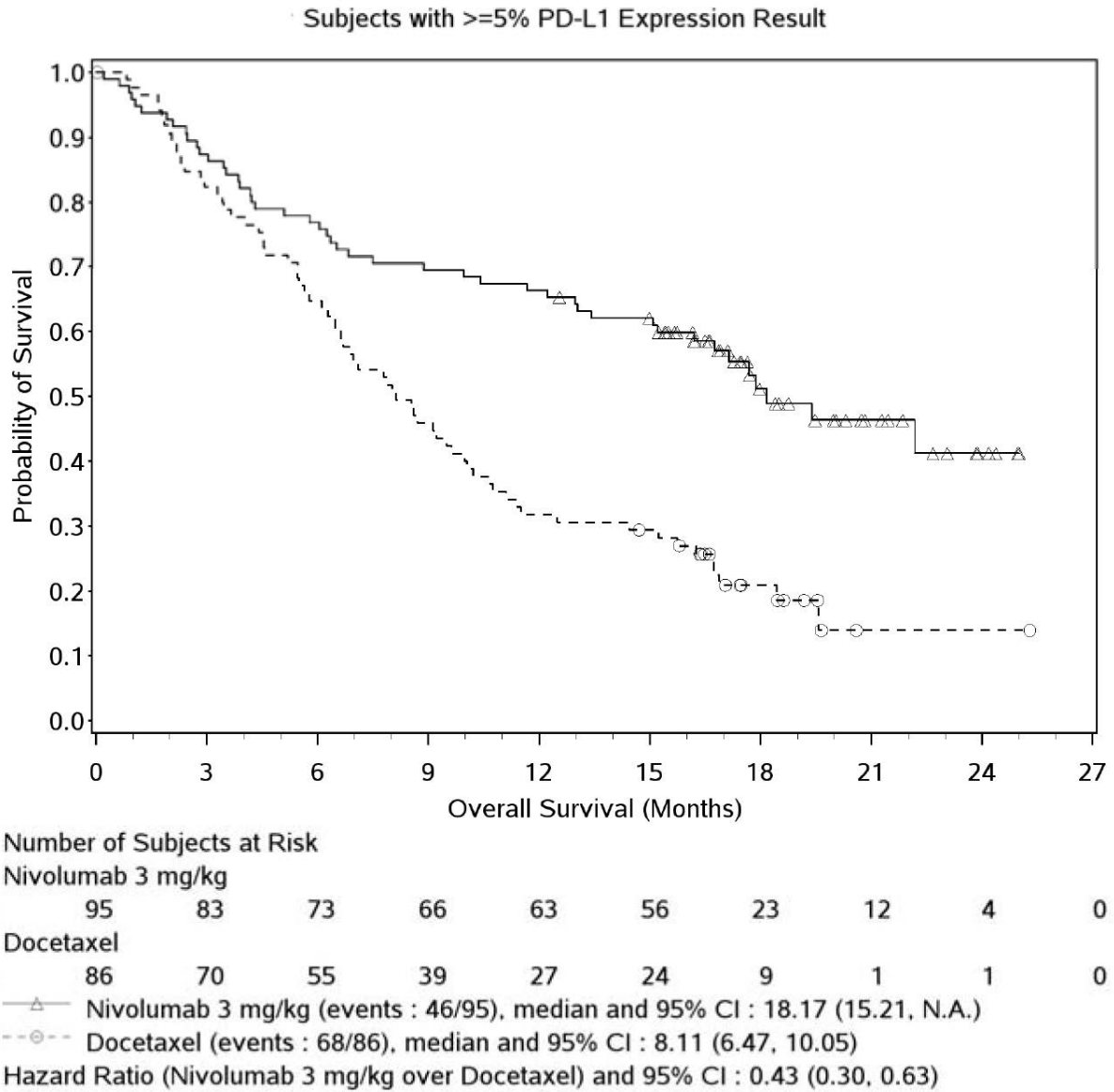


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (PD-L1 positive Patienten) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Datenschnitt vom 18.03.2015)



Tabelle 26: Subgruppen (Gesamtüberleben PD-L1-Status) (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs.Docetaxel	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie CA209-057</b>						
Gesamtüberleben						
PD-L1-Status (≥ 1%) <sup>a</sup>						
positiv	123	17,2 [12,1; 20,6] 68 (55,3)	123	9,0 [7,1; 10,6] 93 (75,6)	0,59 [0,43; 0,82]	0,001
negativ	108	10,4 [7,3; 14,3] 77 (71,3)	101	10,1 [7,4; 11,9] 75 (74,3)	0,90 [0,66; 1,24]	0,532
					Interaktion:	0,065 <sup>c</sup>
PD-L1-Status (≥ 10%) <sup>d</sup>						
positiv	86	19,4 [15,2; n. e.] 41 (47,7)	79	8,0 [6,3; 10,0] 63 (79,7)	0,40 [0,26; 0,59]	< 0,001
negativ	145	9,9 [6,9; 12,8] 104 (71,7)	145	10,3 [8,5; 12,0] 105 (72,4)	1,00 [0,76; 1,31]	0,995
					Interaktion:	< 0,001 <sup>c</sup>
a: berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) b: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate c: Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, PD-L1-Status und dem Interaktionsterm Behandlung*PD-L1-Status zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und PD-L1-Status d: Anteil der PD-L1 positiven Zellen HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

## Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 27: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm),  
 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 287	Docetaxel N = 268
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>CA209-057</b>		
<b>Gesamtrate UE<sup>b</sup></b>	282 (98,3)	267 (99,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	202 (70,4)	207 (77,2)
Ermüdung	94 (32,8)	105 (39,2)
Asthenie	60 (20,9)	65 (24,3)
Fieber	38 (13,2)	46 (17,2)
Ödem peripher	32 (11,1)	46 (17,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	171 (59,6)	158 (59,0)
Husten	79 (27,5)	66 (24,6)
Dyspnoe	69 (24,0)	68 (25,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	170 (59,2)	170 (63,4)
Obstipation	69 (24,0)	50 (18,7)
Übelkeit	69 (24,0)	89 (33,2)
Diarrhoe	50 (17,4)	75 (28,0)
Erbrechen	39 (13,6)	32 (11,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	138 (48,1)	132 (49,3)
Arthralgie	48 (16,7)	34 (12,7)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	40 (13,9)	15 (5,6)
Rückenschmerzen	39 (13,6)	21 (7,8)
Schmerz in einer Extremität	28 (9,8)	31 (11,6)
Myalgie	20 (7,0)	35 (13,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	128 (44,6)	98 (36,6)
Appetit vermindert	87 (30,3)	64 (23,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110 (38,3)	121 (45,1)
Erkrankungen des Nervensystems	106 (36,9)	134 (50,0)
Kopfschmerz	29 (10,1)	35 (13,1)
periphere Neuropathie	11 (3,8)	28 (10,4)
Geschmacksstörung	7 (2,4)	28 (10,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	101 (35,2)	120 (44,8)
Ausschlag	36 (12,5)	17 (6,3)
Pruritus	34 (11,8)	6 (2,2)
Alopezie	11 (3,8)	70 (26,1)
Untersuchungen	95 (33,1)	84 (31,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm),  
 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel  
 (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 287	Docetaxel N = 268
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	77 (26,8)	59 (22,0)
Progression einer malignen Neoplasie	49 (17,1)	35 (13,1)
Psychiatrische Erkrankungen	62 (21,6)	46 (17,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51 (17,8)	160 (59,7)
Anämie	38 (13,2)	70 (26,1)
Neutropenie	3 (1,0)	87 (32,5)
Leukopenie	1 (0,3)	29 (10,8)
febrile Neutropenie	0 (0)	30 (11,2)
Gefäßerkrankungen	44 (15,3)	34 (12,7)
Augenerkrankungen	34 (11,8)	42 (15,7)
Herzerkrankungen	33 (11,5)	23 (8,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (11,1)	24 (9,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (10,1)	12 (4,5)
a: MedDRA Version 17.1		
b: Inklusive solcher Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) ( $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm), 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 287	Docetaxel N = 268
<b>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></b>		
<b>CA209-057</b>		
<b>Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3–4<sup>b</sup></b>	114 (39,7)	162 (60,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (12,5)	52 (19,4)
Ermüdung	10 (3,5)	20 (7,5)
Asthenie	10 (3,5)	13 (4,9)
Schmerz	6 (2,1)	6 (2,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (1,0)	9 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (15,7)	35 (13,1)
Dyspnoe	16 (5,6)	13 (4,9)
Pleuraerguss	9 (3,1)	3 (1,1)
Lungenembolie	10 (3,5)	6 (2,2)
respiratorische Insuffizienz	7 (2,4)	3 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (7,3)	22 (8,2)
Übelkeit	6 (2,1)	3 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	22 (7,7)	18 (6,7)
Rückenschmerzen	6 (2,1)	3 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (8,7)	25 (9,3)
Hyperglykämie	7 (2,4)	5 (1,9)
Hypokaliämie	1 (0,3)	8 (3,0)
Dehydratation	2 (0,7)	7 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (11,1)	35 (13,1)
Pneumonie	12 (4,2)	15 (5,6)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (3,5)	13 (4,9)
Untersuchungen	18 (6,3)	29 (10,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,7)	16 (6,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,3)	12 (4,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	25 (8,7)	15 (5,6)
Progression einer malignen Neoplasie	16 (5,6)	6 (2,2)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (2,8)	5 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (4,2)	114 (42,5)
Anämie	8 (2,8)	14 (5,2)
Neutropenie	2 (0,7)	75 (28,0)
Leukopenie	0 (0)	23 (8,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) ( $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm), 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 287	Docetaxel N = 268
Febrile Neutropenie	0 (0)	29 (10,8)
Gefässerkrankungen	7 (2,4)	8 (3,0)
Herzerkrankungen	11 (3,8)	6 (2,2)
a: MedDRA Version 17.1 b: Inklusive solcher Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige SUE ( $\geq 1\%$  in mindestens einem Studienarm), 100 Tage  
 Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 287	Docetaxel N = 268
<b>CA209-057</b>		
<b>Gesamtrate SUE<sup>b</sup></b>	160 (55,7)	160 (59,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	68 (23,7)	53 (19,8)
Progression einer malignen Neoplasie	48 (16,7)	35 (13,1)
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	5 (1,7)	9 (3,4)
Neubildung der Lunge bösartig	3 (1,0)	1 (0,4)
Metastasen im Zentralnervensystem	3 (1,0)	3 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	47 (16,4)	33 (12,3)
Lungenembolie	12 (4,2)	5 (1,9)
Dyspnoe	10 (3,5)	8 (3,0)
Pleuraerguss	10 (3,5)	4 (1,5)
respiratorische Insuffizienz	8 (2,8)	6 (2,2)
Pneumonitis	5 (1,7)	0 (0)
Haemoptoe	2 (0,7)	3 (1,1)
akute respiratorische Insuffizienz	0 (0)	4 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (12,5)	34 (12,7)
Pneumonie	14 (4,9)	15 (5,6)
Bronchitis	5 (1,7)	5 (1,9)
Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät	3 (1,0)	0 (0)
Atemwegsinfektion	1 (0,3)	3 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (9,1)	24 (9,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	5 (1,7)	7 (2,6)
Schmerz	5 (1,7)	4 (1,5)
Fieber	5 (1,7)	4 (1,5)
Asthenie	3 (1,0)	3 (1,1)
plötzlicher Tod	2 (0,7)	3 (1,1)
Progression einer Erkrankung	0 (0)	3 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (7,3)	16 (6,0)
Übelkeit	4 (1,4)	4 (1,5)
Diarrhoe	3 (1,0)	1 (0,4)
Abdominalschmerz	1 (0,3)	3 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	14 (4,9)	11 (4,1)
Rückenschmerzen	3 (1,0)	4 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (4,2)	10 (3,7)
Kopfschmerz	4 (1,4)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige SUE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm), 100 Tage  
 Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 287	Docetaxel N = 268
Herzerkrankungen	10 (3,5)	6 (2,2)
Perikarderguss	2 (0,7)	3 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1,7)	5 (1,9)
Gemuetszustand verändert	0 (0)	3 (1,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,0)	38 (14,2)
Anämie	3 (1,0)	4 (1,5)
febrile Neutropenie	0 (0)	24 (9,0)
Neutropenie	0 (0)	8 (3,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,7)	8 (3,0)
Dehydratation	0 (0)	6 (2,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (2,1)	2 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (2,1)	1 (0,4)
Gefässerkrankungen	4 (1,4)	5 (1,9)
Untersuchungen	3 (1,0)	1 (0,4)
a: MedDRA Version 17.1 b: Inklusive solcher Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 287	Docetaxel N = 268
<b>CA209-057</b>		
<b>Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UE<sup>b</sup></b>	53 (18,5)	60 (22,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (5,9)	4 (1,5)
Progression einer malignem Neoplasie	10 (3,5)	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (5,6)	8 (3,0)
Pneumonitis	4 (1,4)	1 (0,4)
respiratorische Insuffizienz	4 (1,4)	1 (0,4)
Dyspnoe	3 (1,0)	2 (0,7)
Lungenembolie	3 (1,0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (2,1)	25 (9,3)
Asthenie	1 (0,3)	5 (1,9)
Ermüdung	1 (0,3)	9 (3,4)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,3)	3 (1,1)
Ödem peripher	0 (0)	5 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,4)	4 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,4)	8 (3,0)
Pneumonie	1 (0,3)	5 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,4)	11 (4,1)
periphere Neuropathie	0 (0)	5 (1,9)
Herzerkrankungen	3 (1,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	3 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (0,7)	5 (1,9)
a: MedDRA Version 17.1 b: Inklusive solcher Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		



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

### Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

### Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

---

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

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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