



IQWiG-Berichte – Nr. 1120

**Ipilimumab
(NSCLC) –**

Addendum zum Auftrag A20-116

Addendum

Auftrag: A21-56
Version: 1.0
Stand: 20.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ipilimumab (NSCLC) – Addendum zum Auftrag A20-116

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-56

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Simone Johner
- Petra Kohlepp
- Fabian Lotz
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studien- und Patientencharakteristika	2
2.2 Ergebnisse	9
2.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	17
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
2.4 Zusammenfassung.....	26
3 Literatur	29
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	31
Anhang B – Folgetherapien.....	35
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	37
Anhang D – Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ergänzende Darstellung).....	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	6
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	8
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	10
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	12
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	14
Tabelle 7: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	19
Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	22
Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.....	25
Tabelle 10: Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (Studie CA209-9LA).....	35
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	37
Tabelle 13: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	41
Tabelle 14: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	42

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte
Chemotherapie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)..... 44

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	31
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt LCSS ASBI, dauerhafte Verschlechterung um 15 Punkte (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	32
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS, , dauerhafte Verschlechterung um 15 Punkte (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	32
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	33
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %).....	33
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente); (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um 7 Punkte (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ASBI	Average Symptom Burden Index
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 29.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-116 (Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In der Dossierbewertung A20-116 wurde die Studie CA209-9LA herangezogen, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne sensitivierende Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutation oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Translokation eingeschlossen wurden, die noch keine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben. In der Studie wurde Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (im Folgenden Interventionsarm genannt) mit platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden Vergleichsarm genannt) verglichen. Für die Nutzenbewertung wurde für die Fragestellung 2 ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % und nicht plattenepithelialer Histologie herangezogen, da nur für diese Teilpopulation von einer hinreichenden Umsetzung der Arzneimittel-Richtlinie zum Off-Label-Use von Carboplatin [2] ausgegangen wurde.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten [3,4] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5] beauftragt:

- Heranziehung der Teilpopulation Patienten mit plattenepitheliale NSCLC mit Programmed-Cell-Death-Ligand(PD-L1)-Expression < 50 %
- Auswertung der Gesamtpopulation (plattenepithelial und nicht plattenepithelial) für alle patientenrelevanten Endpunkte unter Berücksichtigung der im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers eingereichten Informationen und Analysen; sofern sich keine Effektmodifikation bezüglich der Histologie zeigen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %)

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 (Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, PD-L1-Expression < 50 %) wird die Studie CA209-9LA [3,6-9] herangezogen. Im Folgenden wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem, nicht plattenepitheliale oder plattenepitheliale NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression < 50 % aufweisen (n = 497), beschrieben und ausgewertet.

2.1 Studien- und Patientencharakteristika

Im Folgenden werden lediglich die Aspekte beschrieben, die sich aus der (im Gegensatz zur Dossierbewertung) zusammenfassenden Betrachtung der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie ergeben. Die Beschreibung der Studiencharakteristika der Studie CA209-9LA sind der Dossierbewertung A20-116 [1] zu entnehmen. Die Interventionscharakteristika für die Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie sind in Tabelle 1 zusammen mit den bereits aus der Dossierbewertung bekannten Interventionscharakteristika der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrsseitige Tabelle)

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

In die Studie CA209-9LA wurden insgesamt 719 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Für die vorliegende Fragestellung 2 ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % relevant (n = 497, Interventionsarm n = 262; Vergleichsarm n = 235). Die Art der Chemotherapie war abhängig von der Histologie des Tumors: Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel; Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erhielten entweder Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed. Die

Wahl der Platinkomponente erfolgte dabei vor Randomisierung anhand von vom pU nicht näher beschriebenen Eignungskriterien durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt.

Die Anwendung der Studienmedikation (siehe Tabelle 1) entspricht in beiden Studienarmen den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation bzw. Leitlinien [10-15]. Lediglich die laut Studienprotokoll vorgesehene Dosis Paclitaxel von 200 mg/m² für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie weicht geringfügig von den Vorgaben der Fachinformation ab, die bei Kombination mit Cisplatin 175 mg/m² vorsieht [16]. Die Fachinformationen enthalten darüber hinaus keine Angaben zur Kombination von Paclitaxel bzw. Pemetrexed mit Carboplatin. Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten. Wie viele Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhielten, geht aus Modul 4 F jedoch nicht hervor. Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten im Vergleichsarm nach Zyklus 4 keine Erhaltungstherapie.

Datenschnitte

Insgesamt liegen für die Studie CA209-9LA 2 Datenschnitte vor (siehe Dossierbewertung A20-116). Der 2. Datenschnitt wird in Übereinstimmung mit dem pU für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Die Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung sind der Dossierbewertung A20-116 zu entnehmen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Patientencharakteristika der Teilpopulation mit PD-L1 Expression < 50 % sind in Tabelle 2 dargestellt.

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N ^b = 262	Platinbasierte Chemotherapie ^a N ^b = 235
CA209-9LA		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (8)	63 (10)
Geschlecht [w / m], %	27 / 73	29 / 71
Abstammung, n (%)		
Weiß	234 (89)	203 (86)
Afroamerikanisch	3 (1)	4 (2)
Asiatisch	23 (9)	22 (9)
Andere	2 (1)	6 (3)
Region, n (%)		
Europa	159 (61)	136 (58)
Nordamerika	21 (8)	22 (9)
Rest der Welt	61 (23)	55 (23)
Asien	21 (8)	22 (9)
ECOG PS, n (%) ^c		
0	89 (34)	77 (33)
1	172 (66)	158 (67)
Tumorhistologie, n (%)		
Plattenepithelkarzinom	81 (31)	75 (32)
Nicht Plattenepithelkarzinom	181 (69)	160 (68)
Raucherstatus, n (%)		
aktiv /ehemalig	229 (87)	205 (87)
niemals	33 (13)	30 (13)
Krankheitsstadium ^d , n (%)		
Stadium IV	243 (93)	222 (94)
rezidierte bis metastasierte Erkrankung	19 (7)	13 (6)
Metastasen zu Studienbeginn ^e		
Hirnmetastasen, n (%)	45 (17)	35 (15)
Lebermetastasen, n (%)	45 (17)	57 (24)
Knochenmetastasen, n (%)	72 (27)	71 (30)
PD-L1 Status, n (%)		
< 1 %	135 (52)	129 (55)
≥ 1 %	127 (48)	106 (45)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N ^b = 262	Platinbasierte Chemotherapie ^a N ^b = 235
Therapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes ^f , n (%)		
Carboplatin + Paclitaxel	80 (31)	73 (31)
Carboplatin + Pemetrexed	123 (47)	103 (44)
Cisplatin + Pemetrexed	57 (22)	49 (21)
nicht berichtet	2 (1)	8 (3)
Therapieabbruch, n (%) ^g	209 (80)	149 (66)
Studienabbruch, n (%) ^h	42 (16)	33 (15)
<p>a. nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>c. für 1 Patientin bzw. 1 Patienten im Interventionsarm wurde kein ECOG PS berichtet</p> <p>d. Stadieneinteilung nach IASCLC und UICC</p> <p>e. Weitere Angaben zur Lokalisation der Metastasen liegen nicht vor.</p> <p>f. Im Vergleichsarm wurde nach Angaben des pU 1 Patientin bzw. 1 Patient mit Carboplatin, Cisplatin und Pemetrexed und 1 Patientin bzw. 1 Patient mit Carboplatin, Paclitaxel und Pemetrexed behandelt.</p> <p>g. Bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N = 260; Vergleichsarm N = 227). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen Progression (Interventionsarm 48,1 %; Vergleichsarm 47,6 %) und Toxizität der Studienmedikation (Interventionsarm 20,8 %; Vergleichsarm 7,9 %).</p> <p>h. Bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N = 260; Vergleichsarm N = 227). Nach Angabe des pU war der häufigste Grund für einen Studienabbruch in beiden Behandlungsarmen der Tod (Interventionsarm 15,0 %; Vergleichsarm 12,8 %). Warum sich diese Angaben von den Ereignisraten beim Endpunkt Gesamtüberleben unterscheiden ist unklar.</p> <p>ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; IASCLC: International Association for the Study of Lung Cancer; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UICC: Union International Contre le Cancer; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 64 bzw. 63 Jahre, mehrheitlich männlich und zu > 80 % weißer Abstammung. Einen ECOG-PS von 1 wiesen 66 bzw. 67 % der Patientinnen und Patienten auf. Von etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten wurde die Tumorphistologie als plattenepithelial eingestuft. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten sind aktive oder waren ehemalige Raucher.

Angaben zum Studienverlauf

Angaben über die Behandlungs- und Beobachtungsdauern für einzelne Endpunkte sind für die Teilpopulation für Fragestellung 2 in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 260 ^b	Platinbasierte Chemotherapie ^a N = 227 ^b
CA209-9LA		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,63 [0,0; 23,5]	2,37 [0,0; 22,8]
Mittelwert (SD)	7,60 (k. A.)	4,43 (k. A.)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	14,09 [0,2; 27,2]	10,22 [0,1;26,7]
Mittelwert (SD)	12,99 (6,65)	10,94 (6,49)
Morbidity		
Symptomatik (LCSS ASBI)		k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		Endpunkt nicht erhoben
Nebenwirkungen		k. A.
a. Nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel b. Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer war im Interventionsarm verglichen mit dem Vergleichsarm mehr als doppelt so lang. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass im Interventionsarm eine Weiterbehandlung mit Ipilimumab + Nivolumab bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten oder Erreichen der maximalen Therapiedauer möglich war, während im Vergleichsarm alle Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie maximal mit 4 Zyklen Chemotherapie behandelt wurden und nur ein Teil der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie nach den initialen 4 Zyklen eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhielt.

Die mediane Beobachtungsdauer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar, für die restlichen Endpunkte liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Für UEs erfolgte die Nachbeobachtung lediglich bis 100 Tage und für den Lung Cancer Symptom Score (LCSS) bis 115 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (siehe Dossierbewertung). Die Unterschiede in der Behandlungsdauer durch die oben beschriebenen Unterschiede in der Therapiestruktur zwischen Interventions- und Vergleichsarm resultieren beim Endpunkt LCSS und bei den Endpunkten zu

Nebenwirkungen in patientenindividuell stark unterschiedlichen Beobachtungsdauern. Unterschiede in den Beobachtungsdauern bestehen dabei aber nicht nur zwischen Interventions- und Vergleichsarm, sondern auch innerhalb des Vergleichsarms in Abhängigkeit von der Histologie, da die Pemetrexed Erhaltungstherapie ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie möglich war. Zu den Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial siehe unten.

Folgetherapien

Die Angaben zu Folgetherapien sind der Dossierbewertung A20-116 zu entnehmen. Die verabreichten Folgetherapien sind in Anhang B dargestellt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-9LA analog zu der Dossierbewertung A20-116 als niedrig eingestuft.

2.2 Ergebnisse

Eingeschlossene Endpunkte

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) des LCSS
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse ([UEs], operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)
 - immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie für die Teilpopulation mit PD-L1 Expression $< 50\%$ Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS ASBI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE _s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UE _s ^b	Weitere spezifische UE _s ^{b,c}
CA209-9LA	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja ^e	ja ^f	ja ^f	ja
<p>a. Nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs), Amylase erhöht (PT, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs)</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>f. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse („select UE“).</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

- Die in der Dossierbewertung A20-116 beschriebenen Unklarheiten und Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bei den Endpunkten LCSS ASBI und EQ-5D VAS hat der pU in seiner Stellungnahme hinreichend erläutert. Er stellt klar, dass sich die Definition dauerhaft auf alle weiteren Folgeerhebungen bezieht, und in diesen jeweils keine Verbesserung unterhalb der Responseschwelle auftreten darf. Aus seinen mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen geht hervor, dass zwar für einige Patientinnen und Patienten eine erstmalige Verschlechterung ohne weitere Erhebungen als Ereignis in die Auswertungen eingeht, jedoch ist dies zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen und betrifft nur wenige Ereignisse (LCSS ASBI ca. 10 %, EQ-5D VAS < 5 %) [3]. Unabhängig davon bestätigen die nachgereichten Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung die Ergebnisse der Auswertungen für die Zeit bis zur

dauerhaften Verschlechterung des LCSS ASBI und der EQ-5D VAS. Die Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung werden dementsprechend für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die in den vom pU vorgelegten bzw. nachgereichten Auswertungen verwendeten Responsekriterien von jeweils 15 Punkten für den LCSS ASBI (Skalenspannweite 100 Punkte) und die EQ-5D VAS (Skalenspannweite 100 Punkte) entsprechen den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Die weiteren vom pU vorgelegten Responderanalysen zum EQ-5D VAS mit einem Responsekriterium von 7 bzw. 10 Punkten sind in Anhang D ergänzend dargestellt, da dieses Responsekriterium in früheren Bewertungen in der Indikation NSCLC herangezogen wurde.

- Wie in der Dossierbewertung A20-116 beschrieben, ist die vom pU herangezogene Operationalisierung des Abbruchs aller Wirkstoffkomponenten wegen UEs in der Studie CA209-9LA nicht sinnvoll interpretierbar. Für die Teilpopulation mit PD-L1-Expression < 50 % liegen im Dossier Angaben zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente wegen UEs vor. Diese Operationalisierung wird daher abweichend vom pU für die Nutzenbewertung herangezogen.
- In der Dossierbewertung A20-116 wurden keine Auswertungen zu immunvermittelten UEs herangezogen, da die Eignung der vom pU vorgelegten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse als Operationalisierung für die immunvermittelten UEs nicht sicher beurteilt werden konnte. In seiner Stellungnahme stellt der pU klar, dass es sich bei dem von ihm als „select UEs“ bezeichneten Endpunkt der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse um alle Ereignisse handelt, die zu den typischen immunvermittelten UE gehören, und bei denen die Behandlung der UE mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Zusätzlich legt er die Liste mit Preferred Terms (PTs) vor, die als Ereignisse in die Auswertung der „select UEs“ eingegangen sind. Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen. Es werden dabei sowohl die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch SUEs betrachtet. Auswertungen auf Basis von Systemorganklassen (SOC) oder PTs liegen für die Teilpopulation mit PD-L1-Expression < 50 % für die immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nicht vor.

Verzerrungspotenzial

Tabelle 5 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

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

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (LCSS ASBI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UE ^s ^c	Immunvermittelte SUE ^s ^d	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{b, d}	Weitere spezifische UE ^s ^{b, c}
CA209-9LA	N	N	H ^{f, g}	H ^f	– ^h	H ^g	H ^g	H ^f	H ^g	H ^g	H ^g
<p>a. Nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse („select UE“). e. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs), Amylase erhöht (PT, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs) f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung g. unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen (insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie) h. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; H: hoch; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte LCSS ASBI, EQ-5D VAS und Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts LCSS ASBI liegen zusätzlich potenziell informative Zensierungen vor, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen (siehe nächster Absatz). Letzteres trifft für die Ergebnisse der EQ-5D VAS nicht zu, da dieser Endpunkt, wie das Gesamtüberleben, bis zum Tod nachbeobachtet wurde (siehe Dossierbewertung).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte LCSS ASBI, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie weitere spezifische UEs wird jeweils als hoch eingestuft. Die Endpunkte zum LCSS ASBI und zu Nebenwirkungen werden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 115 bzw. 100 Tage erhoben. Während die Studienmedikation im Interventionsarm (d. h. Erhaltungstherapie mit Ipilimumab + Nivolumab) bis Eintreten der Krankheitsprogression gegeben werden konnte, wurde im Vergleichsarm, mit Ausnahme der optionalen Pemetrexed Erhaltungstherapie bei nicht plattenepithelialer Histologie, nur für 4 Zyklen (à 3 Wochen) mit der Studienmedikation behandelt. Dies resultiert bei allen genannten Endpunkten in einer patientenindividuell deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer bei potenziell informativen Zensierungen.

Durch die optionale Pemetrexed Erhaltungstherapie der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, werden jedoch nicht alle Patientinnen und Patienten nach 4 Zyklen zuzüglich geplanter Nachbeobachtung im Vergleichsarm zensiert, sondern nur diejenigen mit plattenepithelialer Histologie sowie mit nicht plattenepithelialer Histologie ohne Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. Dies führt dazu, dass im Vergleichsarm nach ca. 6 Monaten nur noch Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed Erhaltungstherapie unter Risiko stehen und in die Effektschätzung mittels Hazard Ratio eingehen. Ein solcher Vergleich ist nicht sachgerecht. Es wird deswegen in der vorliegenden Situation endpunktspezifisch überprüft, ob die Ereigniszeitanalysen für die Beurteilung herangezogen werden können.

Ergebnisse

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber ausschließlich platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und PD-L1-Expression $< 50\%$ zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EQ-5D VAS mit den Responsekriterien 7 und 10 Punkte sind in Anhang D dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE ≥ 3) sind in Anhang C dargestellt. Angaben zum Abbruch wegen UEs auf Basis von SOCs bzw. PTs liegen für die Teilpopulation mit PD-L1 Expression $< 50\%$ für den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente nicht vor.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-9LA					
Mortalität					
Gesamtüberleben	262	16,16 [13,77; 20,53] 137 (52,3)	235	10,25 [8,67; 12,22] 167 (71,1)	0,61 [0,49; 0,77]; < 0,001 ^b
Morbidität					
Symptomatik (LCSS ASBI ^c)	262	n. e. 43 (16,4)	235	n. e. [16,33; n. b.] 29 (12,3)	0,78 [0,47; 1,29] 0,330 ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^e)	262	22,21 [20,14; n. b.] 65 (24,8)	235	17,81 [16,53; n. b.] 57 (24,3)	0,75 [0,52; 1,09] 0,127 ^d
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^f	260	0,13 [0,13; 0,23] 259 (99,6)	227	0,20 [0,13; 0,30]; 222 (97,8)	–
SUEs ^f	260	5,09 [3,55; 7,26] 169 (65,0)	227	11,17 [6,80; n. b.] 98 (43,2)	1,52 [1,18; 1,95]; 0,001 ^b
schwere UEs ^{f, g}	260	2,83 [1,94; 3,45] 201 (77,3)	227	3,71 [2,76; 5,59] 87 (38,3)	1,27 [1,02; 1,58]; 0,031 ^b
Abbruch wegen UEs ^{f, h}	260	n. e. 82 (31,5)	227	n. e. 32 (14,1)	1,98 [1,31; 2,99]; < 0,001 ^b
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	260	1,64 [1,02; 2,17]; 202 (77,7)	227	8,34 [5,26; 11,10]; 108 (47,6)	–
immunvermittelte SUEs	260	n. e. 57 (21,9)	227	n. e. 14 (6,2)	3,27 [1,82; 5,88]; < 0,001 ^b
immunvermittelte schwere UEs ^g	260	n. e. 75 (28,8)	227	n. e. 21 (9,3)	2,94 [1,81; 4,79]; < 0,001 ^b
spezifische UEs					
Anämie (PT, schwere UEs ^g)	260	n. e. 22 (8,5)	227	n. e. 39 (17,2)	0,46 [0,27; 0,78]; 0,003 ^b

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Lipase erhöht (PT, schwere UEs ^g)	260	n. e. 21 (8,1)	227	n. e. 3 (1,3)	4,75 [1,40; 16,05]; 0,006 ^b
Amylase erhöht (PT, schwere UEs ^g)	260	n. e. 10 (3,8)	227	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,006 ^b
Leber- und Gallenerkrankung-en (SOC, schwere UEs ^g)	260	n. e. 18 (6,9)	227	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; < 0,001 ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs ^g)	260	n. e. 17 (6,5)	227	n. e. 3 (1,3)	4,80 [1,40; 16,40]; 0,006 ^b
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^g)	260	n. e. 11 (4,2)	227	n. e.	n. b. ⁱ ; 0,006 ^b

a. Nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel
b. Effekt und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley); p-Wert: vermutlich unstratifizierter Log-rank Test
c. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen
d. Effekt und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate; p-Wert: vermutlich unstratifizierter Log-rank Test.
e. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen
f. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
h. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente
i. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.

ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie. Zusätzlich zeigt sich für den Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Es zeigt sich sowohl für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn als auch ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, jedoch unterschiedlichen Ausmaßes (siehe Abschnitt 2.2.1).

Morbidität

Symptomatik (LCSS ASBI)

Für den Endpunkt LCSS ASBI (Responseschwelle 15 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt EQ-5D VAS (Responseschwelle 15 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkt SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied

zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.

Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie. Zusätzlich zeigt sich bei diesem Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorhistologie. Für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie zeigt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie.

Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.

2.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant

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

- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)
- Tumorhistologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial)

Zu den Endpunkten EQ-5D VAS (Responseschwelle 15 Punkte), Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine Interaktionstests und Subgruppenanalysen vor. Des Weiteren fehlen Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenanalysen.

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

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Studie CA209-9LA						
Gesamtüberleben						
Hirnmetastasen zu Studienbeginn						
ja	45	n. e. [12,39; n. b.] 20 (44,4)	35	7,82 [5,26; 10,74] 29 (82,9)	0,35 [0,19; 0,61]	< 0,001
nein	217	15,44 [13,67; 20,53] 117 (53,9)	200	10,73 [8,97; 13,08] 138 (69,0)	0,68 [0,53; 0,87]	0,002
Gesamt					Interaktion ^d :	0,035
spezifische UEs: Anämie (PT, schwere UEs^e)						
Tumorhistologie						
platteneithelial	80	n. e. 10 (12,5)	74	n. e. 6 (8,1)	1,42 [0,51; 3,97]	0,5055
nicht platteneithelial	180	n. e. 12 (6,7)	153	n. e. 33 (21,6)	0,29 [0,15; 0,56]	< 0,001
Gesamt					Interaktion ^d :	0,009
<p>a. Nicht platteneitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; platteneitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>b. Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>c. p-Wert: unstratifizierter Log-rank Test</p> <p>d. Interaktion: aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Subgruppe und Interaktionsterm für Behandlungsgruppe*Subgruppe</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn.

Sowohl für die Patientinnen und Patienten mit als auch ohne Hirnmetastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.

Nebenwirkungen

Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorhistologie.

Für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie zeigt sich hingegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 8).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Der pU legt für die Teilpopulation mit PD-L1-Expression $< 50\%$ ausschließlich Auswertungen auf SOC- bzw. PT Ebene getrennt nach CTCAE-Grad für den Abbruch aller Wirkstoffkomponenten wegen UEs vor. In seiner Stellungnahme reicht der pU Auswertungen auf SOC bzw. PT Ebene getrennt nach CTCAE-Grad für den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente wegen UEs für die Subgruppe der plattenepithelialen sowie nicht plattenepithelialen Histologie nach [3].

In diesen Auswertungen sind allerdings auch die Ereignisse enthalten, die auf den Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Unter der konservativen Annahme, dass alle in die

Auswertung eingehenden Progressionsereignisse einen CTCAE-Grad ≥ 3 aufweisen, zeigen weiterhin $> 50\%$ der Ereignisse des Endpunkts Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente wegen UEs einen CTCAE-Grad ≥ 3 . Der Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) wird daher der Endpunktkategorie schwerwiegend/ schwer zugeordnet.

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ipilimumab + Nivolumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Hirnmetastasen zu Studienbeginn		
ja	n. e. vs. 7,82 HR: 0,35 [0,19; 0,61] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
nein	15,44 vs. 10,73 HR: 0,68 [0,53; 0,87] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik (LCSS ASBI; dauerhafte Verschlechterung um 15 Punkte)	n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,47; 1,29] p = 0,330	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; dauerhafte Verschlechterung um 15 Punkte)	22,21 vs. 17,81 HR: 0,75 [0,52; 1,09] p = 0,127	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	5,09 vs. 11,17 HR: 1,52 [1,18; 1,95] HR: 0,66 [0,51; 0,85] ^d p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	2,83 vs. 3,71 HR: 1,27 [1,02; 1,58] HR: 0,79 [0,63; 0,98] ^d p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ipilimumab + Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)	n. e. vs. n. e. HR: 1,98 [1,31; 2,99] HR: 0,51 [0,33; 0,76] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,27 [1,82; 5,88] HR: 0,31 [0,17; 0,55] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,94 [1,81; 4,79] HR: 0,34 [0,21; 0,55] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Anämie (schwere UEs) Tumorhistologie platteneithelial	n. e. vs. n. e. HR: 1,42 [0,51; 3,97] p = 0,5055	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
nicht platteneithelial	n. e. vs. n. e. HR: 0,29 [0,15; 0,56] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Lipase erhöht (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,75 [1,40; 16,05] HR: 0,21 [0,06; 0,71] ^d p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Amylase erhöht (schwere UEs)	n. e. HR: n. b. ^e p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ipilimumab + Nivolumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Leber- und Gallenerkrankung-en (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b. ^e p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,80 [1,40; 16,40] HR: 0,21 [0,06; 0,71] ^d p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Endokrine Erkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b. ^e p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a. Nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 9 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzen einfließen.

Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierter Chemotherapie^a im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie^a
(Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▫ Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht plattenepitheliale Tumorhistologie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> ▫ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering <ul style="list-style-type: none"> ▫ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Lipase erhöht (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Amylase erhöht (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Endokrine Erkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben	
<p>a. Nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gesamtschau zeigen sich 2 positive (teilweise nur in Subgruppen) sowie zahlreiche negative Effekte von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Durch die relevante Effektmodifikation durch das Merkmal

Hirnmetastasen zu Studienbeginn beim Endpunkt Gesamtüberleben, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für diese Subgruppen getrennt.

Auf der Seite der positiven Effekte, ergibt sich bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen ein Hinweis auf einen erheblichen und bei Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben. Zusätzlich zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für das spezifische schwere UE Anämie.

Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich bei den Endpunkten schwere UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering bzw. beträchtlich. Zusätzlich zeigen sich bei spezifischen UEs mehrere negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt, mit teils erheblichem Ausmaß.

Insgesamt stellen die zahlreichen negativen Effekte, den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht vollständig infrage, führen jedoch – subgruppenspezifisch – zur Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Der Vorteil für das spezifische schwere UE Anämie bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie wirkt sich nicht relevant auf den Zusatznutzen aus.

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

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie aus der Dossierbewertung A20-116 für Fragestellung 2: Es ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn sowie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Dies weicht von der initialen Bewertung ab, in der ausschließlich für die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet wurde. Für die Fragestellung 1 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A20-116.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-116 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
1	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression (TPS) $\geq 50\%$ ^c	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression (TPS) $< 50\%$ ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich^d ▪ Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß gering^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-116 sind fett markiert.</p> <p>c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.</p> <p>d. In die Studie CA209-9LA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p>			

Tabelle 10: Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-116_ipilimumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
3. Bristol-Myers Squibb. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA); study CheckMate 9LA; Zusatzanalysen eingereicht mit der Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2021.
4. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1073: Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (YERVOY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/#dossier>.
6. Bristol-Myers Squibb. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183944>.
7. Bristol-Myers Squibb. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA) [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215706>.
8. Bristol-Myers Squibb International. A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab plus Ipilimumab in Combination with Chemotherapy vs Chemotherapy alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001195-35.

9. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 198-211. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0).
10. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020 [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020 [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Fresenius Kabi. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Hexal. Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 29.12.2020]. URL: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/4694f264-0702-4044-87c7-83c927102b40.pdf>.
14. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
15. Lilly. Fachinformation ALIMTA 100 mg/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2020 [online]. 2020. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

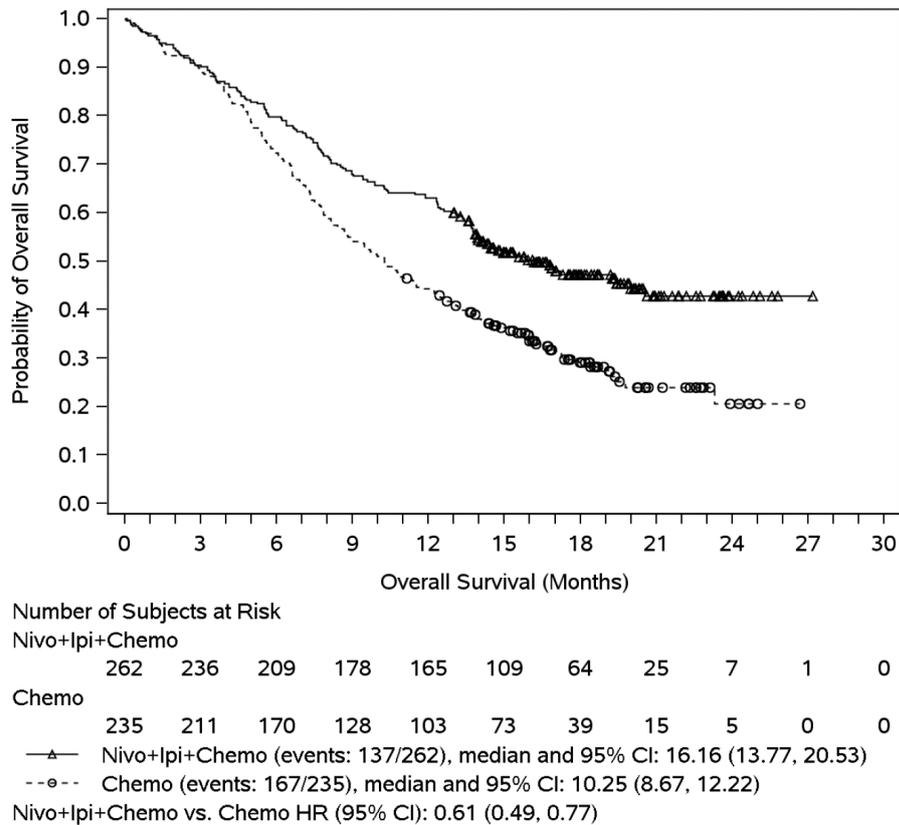


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Es liegen keine Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, getrennt nach Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) vor.

Figure 2.2.2.20 Time to Definitive Deterioration for LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

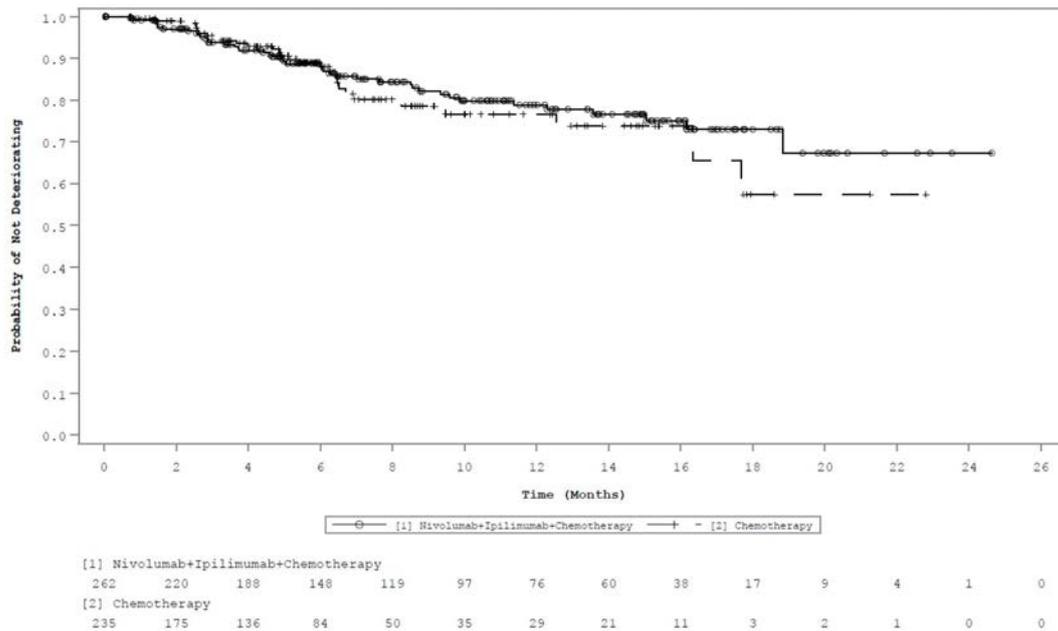


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt LCSS ASBI, dauerhafte Verschlechterung um 15 Punkte (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Figure 2.2.2.25 Time to Definitive Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=15) (PD-L1% Expression Level <50% Population) (N=497)

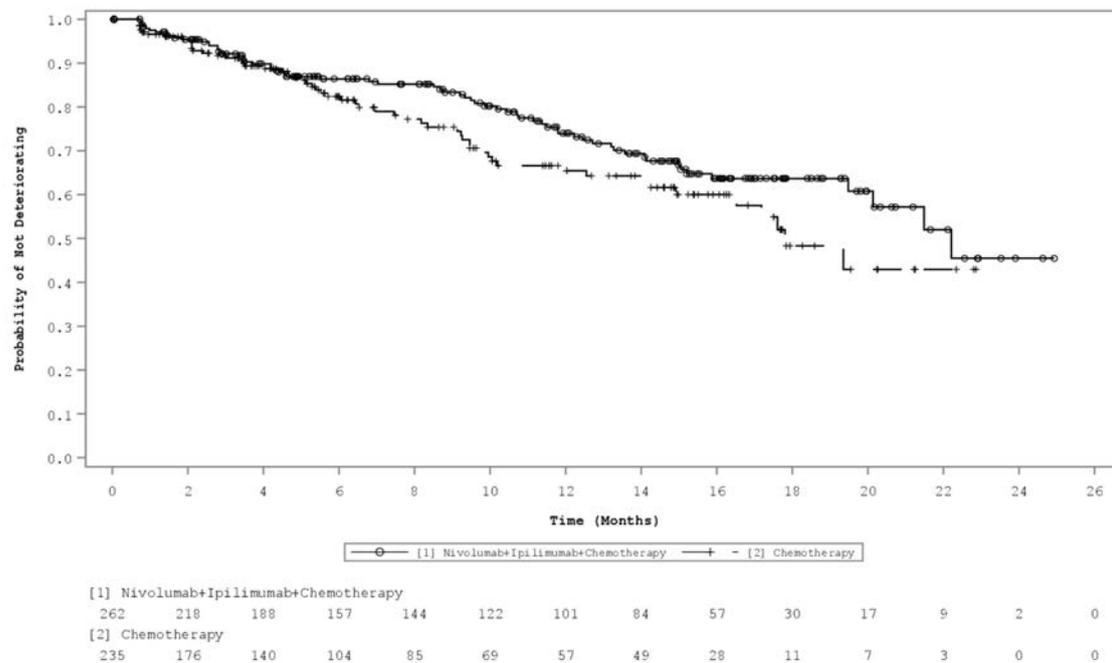


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS, , dauerhafte Verschlechterung um 15 Punkte (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Kaplan-Meier Plot of Time to any - Serious Adverse Events - Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

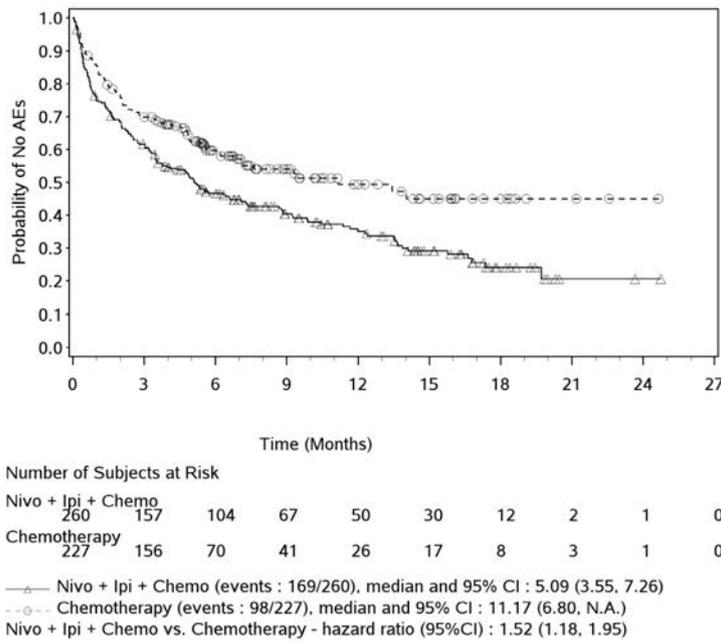


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Figure 110.5:

Kaplan-Meier Plot of Time to any - Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

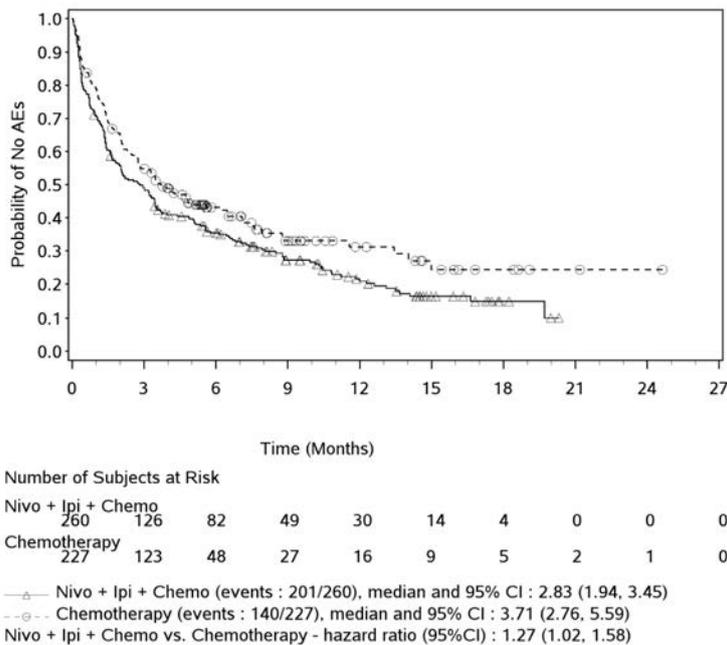
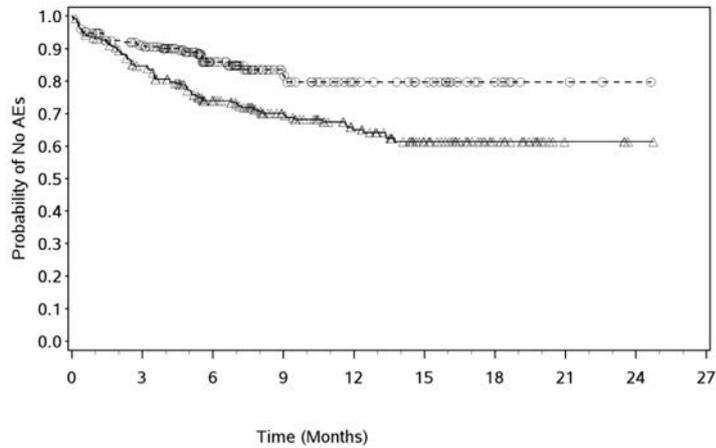


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Kaplan-Meier Plot of Time to any - AEs Leading to Discontinuation of Nivo or Ipi or Chemo or All Possible Subsets of Treatments - Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population



Number of Subjects at Risk										
Nivo + Ipi + Chemo	260	208	151	109	80	50	23	5	1	0
Chemotherapy	227	191	84	45	28	21	9	3	1	0

—△— Nivo + Ipi + Chemo (events : 82/260), median and 95% CI : N.A.
 - -○- - Chemotherapy (events : 32/227), median and 95% CI : N.A.
 Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemotherapy - hazard ratio (95%CI) : 1.98 (1.31, 2.99)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente); (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Anhang B – Folgetherapien

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a
(Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (Studie CA209-9LA) (mehreseitige Tabelle)

Studie Regime Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Intervention N = 262	Vergleich N = 235
CA209-9LA		
Gesamt	94 (35,9)	108 (46,0)
Nachfolgende Strahlentherapie	31 (11,8)	34 (14,5)
Kurative Strahlentherapie	1 (0,4)	0
Während der Behandlung erlaubte Strahlentherapie	29 (11,1)	34 (14,5)
Andere	2 (0,8)	0
Nachfolgender Chirurgischer Eingriff	2 (0,8)	0
Nachfolgende systemische Therapie	81 (30,9)	96 (40,9)
Immuntherapie	13 (5,0)	68 (28,9)
Anti-PD-1	6 (2,3)	52 (22,1)
Nivolumab	3 (1,1)	37 (15,7)
Pembrolizumab	3 (1,1)	15 (6,4)
Anti-PD-L1	3 (1,1)	14 (6,0)
Atezolizumab	3 (1,1)	13 (5,5)
Durvalumab	0	1 (0,4)
Anti-CTLA-4	0	1 (0,4)
Ipilimumab	0	1 (0,4)
Andere Immuntherapie	4 (1,5)	7 (3,0)
Canakinumab/Placebo	2 (0,8)	0
Canakinumab	1 (0,4)	0
EC ABBV-181	1 (0,4)	0
EC ABBV-927	1 (0,4)	0
AMG510	0	1 (0,4)
ANTI CD44 (Prüfpräparat)	0	1 (0,4)
Immuntherapie	0	1 (0,4)
experimentelle Immuntherapie/Placebo	0	2 (0,9)
experimenteller Wirkstoff (ADXS-503)	0	1 (0,4)
JNJ-757	0	1 (0,4)
Zielgerichtete Therapie	15 (5,7)	10 (4,3)
ALK/EGFR Tyrosinkinase-Inhibitoren	2 (0,8)	4 (1,7)
Afinib	2 (0,8)	2 (0,9)
Crizotinib	0	1 (0,4)
Erlotinib	0	1 (0,4)
VEGFR-Inhibitoren	13 (5,0)	7 (3,0)
Bevacizumab	8 (3,1)	1 (0,4)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (Studie CA209-9LA) (mehreseitige Tabelle)

Studie Regime Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Intervention N = 262	Vergleich N = 235
Ramucirumab	3 (1,1)	6 (2,6)
Cabozantinib	2 (0,8)	0
Docetaxel; Ramucirumab	1 (0,4)	1 (0,4)
Experimentelle Wirkstoffe	1 (0,4)	3 (1,3)
B0112	1 (0,4)	0
AZD 6738	0	1 (0,4)
GSK 3359609	0	1 (0,4)
LY 3300054	0	1 (0,4)
LY 3321367	0	1 (0,4)
Chemotherapie	78 (29,8)	56 (23,8)
Carboplatin	43 (16,4)	8 (3,4)
Docetaxel	32 (12,2)	32 (13,6)
Pemetrexed ^c	24 (9,2)	4 (1,7)
Paclitaxel	17 (6,5)	7 (3,0)
Gemcitabin	13 (5,0)	10 (4,3)
Cisplatin	8 (3,1)	3 (1,3)
Vinorelbin	4 (1,5)	3 (1,3)
Gemcitabin	2 (0,8)	3 (1,3)
Nintedanib Esilat ^c	2 (0,8)	0
Nab-Paclitaxel	2 (0,8)	2 (0,9)
Vinorelbin	2 (0,8)	4 (1,7)
Amrubicin	1 (0,4)	0
Etoposid	1 (0,4)	0
Gimeracil; Oteracil; Tegafur	1 (0,4)	3 (1,3)
Nintedanib ^c	1 (0,4)	3 (1,3)
Pemetrexed Dinatrium ^c	1 (0,4)	0
Galunisertib	0	2 (0,9)

a. nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed;
plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel

b. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die ITT-Population.

c. Es ist unklar, warum der pU Pemetrexed und Nintedanib 2 mal aufführt.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ITT: Intention-to-treat n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor

Anhang C – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 260	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 227
CA209-9LA		
Gesamtrate UEs^d	260 (100)	222 (97,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	202 (77,7)	135 (59,5)
Asthenie	86 (33,1)	56 (24,7)
Ermuedung	60 (23,1)	43 (18,9)
Fieber	40 (15,4)	20 (8,8)
Oedem peripher	21 (8,1)	19 (8,4)
Schleimhautentzündung	18 (6,9)	9 (4,0)
Unwohlsein	15 (5,8)	10 (4,4)
Brustkorbschmerz	13 (5,0)	5 (2,2)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	13 (5,0)	11 (4,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	187 (71,9)	150 (66,1)
Uebelkeit	89 (34,2)	93 (41,0)
Diarrhoe	85 (32,7)	50 (22,0)
Obstipation	61 (23,5)	54 (23,8)
Erbrechen	52 (20,0)	38 (16,7)
Abdominalschmerz	20 (7,7)	18 (7,9)
Schmerzen Oberbauch	16 (6,2)	12 (5,3)
Mundtrockenheit	11 (4,2)	0 (0)
Stomatitis	9 (3,5)	11 (4,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	152 (58,5)	103 (45,4)
Appetit vermindert	78 (30,0)	58 (25,6)
Hyponatriaemie	26 (10,0)	14 (6,2)
Hyperglykaemie	19 (7,3)	20 (8,8)
Hypomagnesiaemie	19 (7,3)	17 (7,5)
Dehydratation	18 (6,9)	8 (3,5)
Hypalbuminaemie	14 (5,4)	19 (8,4)
Hypokaliaemie	13 (5,0)	10 (4,4)
Hypophosphataemie	11 (4,2)	6 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	139 (53,5)	91 (40,1)
Dyspnoe	50 (19,2)	36 (15,9)
Husten	48 (18,5)	25 (11,0)

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b	platinbasierte Chemotherapie ^b
	N = 260	N = 227
Pneumonitis	18 (6,9)	5 (2,2)
Haemoptoe	14 (5,4)	8 (3,5)
Respiratorische Insuffizienz	11 (4,2)	3 (1,3)
Schluckauf	7 (2,7)	11 (4,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	136 (52,3)	58 (25,6)
Pruritus	58 (22,3)	9 (4,0)
Ausschlag	48 (18,5)	10 (4,4)
Alopezie	31 (11,9)	22 (9,7)
Ausschlag makulo-papuloes	17 (6,5)	5 (2,2)
Trockene Haut	13 (5,0)	4 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	125 (48,1)	71 (31,3)
Arthralgie	41 (15,8)	18 (7,9)
Rueckenschmerzen	41 (15,8)	21 (9,3)
Myalgie	20 (7,7)	7 (3,1)
Schmerz in einer Extremitaet	16 (6,2)	8 (3,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13 (5,0)	5 (2,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	124 (47,7)	86 (37,9)
Pneumonie	29 (11,2)	22 (9,7)
Bronchitis	20 (7,7)	8 (3,5)
Atemwegsinfektion	14 (5,4)	6 (2,6)
Harnwegsinfektion	13 (5,0)	7 (3,1)
Infektion der oberen Atemwege	12 (4,6)	5 (2,2)
Konjunktivitis	11 (4,2)	6 (2,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	118 (45,4)	130 (57,3)
Anaemie	87 (33,5)	99 (43,6)
Neutropenie	34 (13,1)	38 (16,7)
Thrombozytopenie	15 (5,8)	26 (11,5)
Febrile Neutropenie	13 (5,0)	6 (2,6)
Leukopenie	5 (1,9)	11 (4,8)
Untersuchungen	118 (45,4)	73 (32,2)
Lipase erhoecht	28 (10,8)	4 (1,8)
Amylase erhoecht	25 (9,6)	6 (2,6)
Alaninaminotransferase erhoecht	23 (8,8)	14 (6,2)
Gewicht erniedrigt	23 (8,8)	15 (6,6)

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 260	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 227
Aspartataminotransferase erhöht	21 (8,1)	7 (3,1)
Kreatinin im Blut erhöht	17 (6,5)	15 (6,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16 (6,2)	10 (4,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	13 (5,0)	9 (4,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	10 (3,8)	5 (2,2)
Thrombozytenzahl vermindert	9 (3,5)	12 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	88 (33,8)	83 (36,6)
Kopfschmerzen	26 (10,0)	21 (9,3)
Schwindelgefühl	16 (6,2)	15 (6,6)
Dysgeusie	11 (4,2)	11 (4,8)
Periphere Neuropathie	7 (2,7)	10 (4,4)
Paraesthesie	6 (2,3)	10 (4,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	66 (25,4)	55 (24,2)
Progression einer boesartigen Neubildung	48 (18,5)	49 (21,6)
Endokrine Erkrankungen	63 (24,2)	10 (4,4)
Hypothyreose	42 (16,2)	7 (3,1)
Hyperthyroidismus	23 (8,8)	2 (0,9)
Nebenniereninsuffizienz	11 (4,2)	1 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	49 (18,8)	27 (11,9)
Schlaflosigkeit	18 (6,9)	10 (4,4)
Angst	14 (5,4)	6 (2,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	36 (13,8)	19 (8,4)
Gefaesserkrankungen	35 (13,5)	20 (8,8)
Hypertonie	11 (4,2)	5 (2,2)
Herzerkrankungen	33 (12,7)	17 (7,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	33 (12,7)	4 (1,8)
Lebertoxizität	10 (3,8)	1 (0,4)
Augenerkrankungen	27 (10,4)	21 (9,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (9,2)	12 (5,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (6,2)	7 (3,1)
Vertigo	10 (3,8)	5 (2,2)
Erkrankungen des Immunsystems	10 (3,8)	3 (1,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (3,8)	8 (3,5)

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 260	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 227
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. Nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>d. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 13: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 260	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 227
CA209-9LA		
Gesamtrate SUEs^d	188 (72,3)	121 (53,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	57 (21,9)	51 (22,5)
Progression einer boesartigen Neubildung	47 (18,1)	48 (21,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	52 (20,0)	34 (15,0)
Pneumonie	22 (8,5)	15 (6,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	41 (15,8)	25 (11,0)
Pneumonitis	11 (4,2)	4 (1,8)
Respiratorische Insuffizienz	11 (4,2)	2 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (10,4)	15 (6,6)
Diarrhoe	10 (3,8)	3 (1,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (9,2)	20 (8,8)
Febrile Neutropenie	10 (3,8)	6 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (7,3)	13 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (6,9)	8 (3,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (6,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	15 (5,8)	8 (3,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (5,4)	5 (2,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (5,0)	4 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (5,0)	7 (3,1)
Endokrine Erkrankungen	12 (4,6)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel c. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen d. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 14: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^b; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 260	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 227
CA209-9LA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^d	213 (81,9)	155 (68,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	57 (21,9)	51 (22,5)
Progression einer boesartigen Neubildung	47 (18,1)	48 (21,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54 (20,8)	63 (27,8)
Neutropenie	24 (9,2)	20 (8,8)
Anaemie	22 (8,5)	39 (17,2)
Febrile Neutropenie	13 (5,0)	5 (2,2)
Thrombozytopenie	10 (3,8)	9 (4,0)
Untersuchungen	53 (20,4)	18 (7,9) 209
Lipase erhoeht	21 (8,1)	3 (1,3)
Amylase erhoeht	10 (3,8)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (3,8)	5 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	44 (16,9)	28 (12,3)
Dyspnoe	14 (5,4)	12 (5,3)
Respiratorische Insuffizienz	10 (3,8)	2 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	43 (16,5)	21 (9,3)
Hyponatriaemie	17 (6,5)	7 (3,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	41 (15,8)	31 (13,7)
Pneumonie	16 (6,2)	16 (7,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (13,8)	27 (11,9)
Asthenie	11 (4,2)	12 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (12,7)	20 (8,8)
Diarrhoe	14 (5,4)	5 (2,2)
Herzerkrankungen	19 (7,3)	11 (4,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (6,9)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (6,5)	3 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (5,8)	10 (4,4)
Gefaessserkrankungen	15 (5,8)	8 (3,5)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (4,6)	6 (2,6)

Tabelle 14: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^b; nicht plattenepitheliale Histologie (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 260	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 227
Endokrine Erkrankungen	11 (4,2)	0 (0)

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

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

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

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Ipilimumab + Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CA209-9LA					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^c)					
7 Punkte	262	15,87 [13,21; 19,29] 103 (39,3)	235	10,45 [9,03 15,38] 89 (37,9)	0,68 [0,51; 0,91] 0,010
10 Punkte	262	17,51 [14,13; 19,48] 95 (36,3 %)	235	11,83 [9,26; n. b.] 82 (34,9 %)	0,70 [0,52; 0,95]; 0,023
<p>a. Nicht plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>b. Effekt und KI: vermutlich unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate; p-Wert: vermutlich unstratifizierter Log-rank Test</p> <p>c. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um die Responseschwelle ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Figure 2.2.2.2.23 Time to Definitive Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

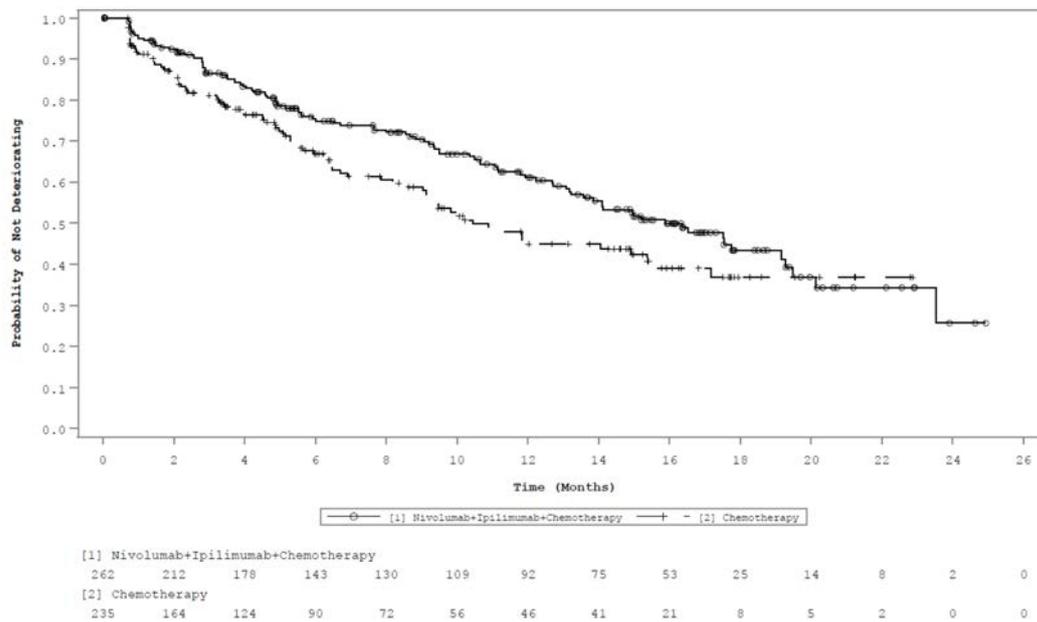


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS, dauerhafte Verschlechterung um 7 Punkte (Studie CA209-9LA, Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %)

Für die dauerhafte Verschlechterung um 10 Punkte (EQ-5D VAS) hat der pU keine Kaplan-Meier-Kurve vorgelegt.