



IQWiG-Berichte – Nr. 1242

**Nivolumab  
(malignes  
Pleuramesotheliom) –**

**Addendum zum Auftrag A21-89**

**Addendum**

Auftrag: A21-141  
Version: 1.0  
Stand: 26.11.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Nivolumab (malignes Pleuramesotheliom) – Addendum zum Auftrag A21-89

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

09.11.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-141

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Marina Woeste
- Ulrich Grouven
- Lisa Junge
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter**

Nivolumab, Ipilimumab, Mesotheliom – Malignes, Nutzenbewertung, NCT02899299

**Keywords**

Nivolumab, Ipilimumab, Mesothelioma – Malignant, Benefit Assessment, NCT02899299

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Bewertung der Ergebnisse des LCSS-Meso.....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Prüfung der Validität des LCSS-Meso .....	3
2.1.2 Zur Nutzenbewertung herangezogene Operationalisierung des LCSS-Meso .....	4
2.1.3 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso).....	5
2.1.4 Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso).....	5
2.1.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren für den Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso).....	6
2.1.6 Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik (LCSS-Meso).....	6
<b>2.2 Bewertung der Subgruppen und anderen Effektmodifikationen nach             Tumorhistologie zur EQ-5D VAS.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>9</b>
2.3.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	9
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>11</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>13</b>
<b>Anhang A Übersicht der Ergebnisse zur EQ-5D VAS zu den Responseschwellen 7,     10 und 15 Punkte .....</b>	<b>14</b>
<b>Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum LCSS-Meso ASBI .....</b>	<b>15</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Patientenfluss: Therapieabbrüche – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	3
Tabelle 2: Ergebnisse zum LCSS-Meso (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	5
Tabelle 3: Subgruppen zur EQ-5D VAS – Responseschwelle 7 Punkte (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente .....	8
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente .....	10
Tabelle 5: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	12
Tabelle 6: Übersicht der Ergebnisse zur EQ-5D VAS (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente.....	14

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso ASBI; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Responsekriterium 15 Punkte) aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020) .....	15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASBI	Average Symptom Burden Index
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCSS-Meso	Lung Cancer Symptom Scale – Mesothelioma Adaptation
m-RECIST	modified Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.11.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-89 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem, nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom mit messbarer Erkrankung wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CA209-743 eingeschlossen [1]. In dieser Studie wurde Nivolumab + Ipilimumab (im Folgenden Interventionsarm genannt) mit Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin (im Folgenden Vergleichsarm genannt) verglichen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Auswertungen zum Lung Cancer Symptom Scale – Mesothelioma Adaptation (LCSS-Meso) zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt. Für den LCSS-Meso waren die geplanten Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen unterschiedlich. Die Nachbeobachtung 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation war für beide Studienarme zwar gleich geplant. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden jedoch nur bis zur Krankheitsprogression beobachtet, während den Studienunterlagen zu entnehmen war, dass die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm auch über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Studienabbruch weiter beobachtet werden sollten. Eine solche unterschiedlich geplante Erhebung wurde in der Dossierbewertung A21-89 [1] als nicht adäquat eingestuft. Ungeachtet der Prüfung der Validität des Instruments konnten daher die mittels LCSS-Meso erhobenen Daten nicht herangezogen werden.

Der pU hat in seiner Stellungnahme [3] klargestellt, dass der LCSS-Meso im Interventionsarm lediglich bis zum Ende der Behandlung, und nicht bis zum Studienabbruch, und dann an 2 Follow-Up-Visiten nach ca. 30 und ca. 120 Tagen erhoben wurde.

Der G-BA hat das IQWiG mit der folgenden Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen [3] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] beauftragt:

- Nachbewertung der Ergebnisse des LCSS-Meso (inkl. Prüfung der Validität des Instruments) basierend auf den Erläuterungen des pU in der Stellungnahme zu Erhebungs- bzw. Beobachtungsdauern
- Darstellung von Teilpopulationen (Effektmodifikation nach Histologie) zur EQ-5D VAS, sofern eine diesbezügliche Effektmodifikation vorliegt

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

### 2.1 Bewertung der Ergebnisse des LCSS-Meso

Entsprechend der Klarstellung des pU in seiner Stellungnahme [3] war die Erhebung des LCSS-Meso so geplant, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie CA209-743 bis zur Krankheitsprogression beobachtet werden, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bis zum Behandlungsende beobachtet werden. Die Nachbeobachtung war für beide Studienarme 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant und erfolgte damit im Vergleichsarm unabhängig von einer Krankheitsprogression, sofern die Beendigung der Studienmedikation regulär nach 6 Zyklen erfolgte oder ein Therapieabbruch aus anderen Gründen als Krankheitsprogression eintrat. 62 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm haben die Behandlung mit der Studienmedikation regulär beendet (siehe Tabelle 1).

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1 und / oder adaptierter modified[m]-RECIST-Kriterien), inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Interventionsarm im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Dies traf – wie der pU in der mündlichen Anhörung angibt [4] – nur auf 5 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm zu.

Aus den Angaben des Patientenflusses aus dem Dossier des pU [2] ist erkennbar, dass im Interventionsarm Therapieabbrüche unter anderem auch aufgrund von Toxizität der Studienmedikation (20 %), UEs ohne Zusammenhang mit der Medikation (4 %) oder erzieltm maximalen klinischen Nutzen (3 %) auftraten (siehe Tabelle 1). Die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (61 %) brach die Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression ab. Für diese Patientinnen und Patienten entspricht das Kriterium für die Beendigung der LCSS-Meso-Erhebung dem Kriterium im Vergleichsarm, in dem die Patientinnen und Patienten geplant bis zur Krankheitsprogression beobachtet wurden.

Angaben zum Median bzw. Mittelwert der tatsächlichen Beobachtungsdauer des LCSS-Meso in der Studie CA209-743 liegen nicht vor.

Tabelle 1: Patientenfluss: Therapieabbrüche – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente<sup>a</sup>

Studie	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Pemetrexed + Platinkomponente <sup>a</sup> N = 284
<b>CA209-743</b>		
noch unter Therapie, n (%)	5 (1,7)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	295 (98,3)	284 (100)
Gründe:		
Progression der Erkrankung	182 (60,7)	44 (15,5)
Toxizität der Studienmedikation	59 (19,7)	24 (8,5)
UE ohne Zusammenhang mit der Medikation	12 (4,0)	9 (3,2)
Abbruch auf Patientenwunsch	4 (1,3)	10 (3,5)
Einwilligung entzogen	6 (2,0)	3 (1,1)
Lost to Follow-up	0 (0)	1 (0,4)
maximaler klinischer Nutzen erzielt	10 (3,3)	2 (0,7)
mangelhafte / keine Mitwirkung	1 (0,3)	0 (0)
Patientin / Patient erfüllt nicht länger Teilnahmekriterien	4 (1,3)	0 (0)
administrative Gründe seitens des Sponsors	2 (0,7)	0 (0)
andere Gründe	11 (3,7)	2 (0,7)
nicht berichtet	4 <sup>b</sup> (1,3)	189 <sup>b</sup> (66,5)
a. Cisplatin oder Carboplatin		
b. Von den Therapieabbrüchern, die im elektronischen Erfassungsbogen mit dem Grund „nicht berichtet“ erfasst wurden, hatten im Interventionsarm 3 und im Vergleichsarm 176 Patientinnen und Patienten die maximale Behandlungsdauer (Interventionsarm: 2 Jahre, Vergleichsarm: 18 Wochen) erreicht.		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Zusammenfassend bestehen immer noch Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der geplanten Beobachtung der Patientinnen und Patienten. Die Unterschiede werden aber nach Klarstellung des pU in seiner Stellungnahme [3] nicht als so gravierend angesehen, dass sie die Verwertbarkeit der Auswertungen infrage stellen. Insgesamt werden die geplanten Beobachtungszeiten für den Interventionsarm und Vergleichsarm der Studie CA209-743 als hinreichend vergleichbar angesehen.

### 2.1.1 Prüfung der Validität des LCSS-Meso

Der pU legt in seinem Dossier [2] Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels LCSS-Meso, vor. Der LCSS-Meso beinhaltet 8 Items, die jeweils über eine VAS (0 = bester Wert; 100 = schlechtester Wert) erfasst werden. 5 der Items beziehen sich auf Symptome (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe und Schmerz) mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) als Mittelwert dieser 5 Items. Die 3 Items

Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität beziehen sich auf übergeordnete Aspekte.

Der pU ordnet die 3 Items Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diese Items sind nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Die vom pU zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegten Ergebnisse des LCSS-Meso werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Items Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe und Schmerz sowie den ASBI legt der pU im Dossier [2] zum Endpunkt Symptomatik der Endpunktkategorie Morbidität vor.

Der LCSS-Meso ASBI bildet die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom ab und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **2.1.2 Zur Nutzenbewertung herangezogene Operationalisierung des LCSS-Meso**

Der pU legt im Dossier [2] für den Endpunkt zur Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte bzw. 10 Punkte vor. Der pU definiert dauerhafte Verschlechterung in Modul 4 N des Dossiers [2] folgendermaßen: Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle oder eine Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle und keine nachfolgenden Werte mehr. Der pU führt im Dossier [2] aus, dass sich die Definition dauerhaft auf alle weiteren Folgeerhebungen bezieht. Aus den Auswertungen des pU 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 ( $\leq 6\%$ ). Die Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung werden dementsprechend für die Nutzenbewertung herangezogen.

Das in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendete Responsekriterium von 15 Punkten für den LCSS-Meso ASBI (Skalenspannweite 0 bis 100) entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [5] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Das Responsekriterium von 15 Punkten für den LCSS-Meso ASBI, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im Folgenden werden lediglich die Aspekte beschrieben, die sich aus der Bewertung des LCSS-Meso für den Endpunkt Symptomatik ergeben. Die Beschreibung der Ergebnisse der anderen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte ist der Dossierbewertung A21-89 [1] bzw. Abschnitt 2.2 zu entnehmen.

### 2.1.3 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso)

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) wird als hoch bewertet. Zum einen blieb ein hoher Anteil (> 10 %) von Patientinnen und Patienten in der Auswertung unberücksichtigt, weil für sie kein Ausgangswert zu Studienbeginn oder kein weiterer Wert im Studienverlauf vorlag. Bei den Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingingen, lag zudem – bei potenziell informativer Zensierung – ein sinkender und zwischen den Behandlungsarmen differierender Rücklauf von Fragebogen vor. Die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung stellt einen weiteren Grund für das hohe Verzerrungspotenzial dar.

Es können daher für den Endpunkt Symptomatik maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### 2.1.4 Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso)

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand des LCSS-Meso. Die Kaplan-Meier-Kurven zur Ereigniszeitanalyse zum LCSS-Meso ASBI mit der Responseschwelle von 15 Punkten sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse zum LCSS-Meso (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente<sup>a</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Platinkomponente <sup>a</sup>		Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p- Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
<b>CA209-743</b>					
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (LCSS- Meso ASBI <sup>c</sup> )	303	n. e. [22,18; n. b.] 64 (21,1)	302	12,22 [8,02; n. b.] 59 (19,5)	0,58 [0,39; 0,86]; 0,006
a. Cisplatin oder Carboplatin b. stratifiziertes Cox-Modell und stratifizierter Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht und Histologie c. Berechnet als Mittelwert aus den 5 Symptomskalen des LCSS-Meso (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe und Schmerz). Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 15$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  ASBI: Average Symptom Burden Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS-Meso: Lung Cancer Symptom Scale – Mesothelioma adaptation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand des LCSS-Meso, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente.

### **2.1.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren für den Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso)**

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Dossierbewertung A21-89 [1])

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Tumorhistologie (epitheloid vs. nicht epitheloid)
- PD-L1-Status (positiv vs. negativ vs. nicht berichtet)

Insgesamt 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 mindestens 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.

Für den LCSS-Meso ASBI wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

### **2.1.6 Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik (LCSS-Meso)**

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus der Argumentation des pU im Dossier nicht hinreichend hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Der pU stuft die krankheitsbedingten Symptome Appetitlosigkeit (bzw. in der Folge Gewichtsverlust), Fatigue, Husten und Schmerz als schwerwiegend ein, da diese, laut Leitlinien [6-9] charakteristische Symptome für das Mesotheliom darstellen. Es ist unklar, ob die genannten Symptome per se als schwerwiegend / schwer einzustufen sind. Es liegen keine weiteren Informationen zu einem Schwellenwert zur Einschätzung des Schweregrads vor. Daher wird der Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

## **2.2 Bewertung der Subgruppen und anderen Effektmodifikationen nach Tumorhistologie zur EQ-5D VAS**

In der Dossierbewertung A21-89 [1] wurden zum Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 Punkte herangezogen. Das Responsekriterium von 15 Punkten für die EQ-5D VAS (Skalenspannweite 0 bis 100) entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [5] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Die weiteren vom pU vorgelegten Responderanalysen zur EQ-5D VAS mit einem Responsekriterium von 7 bzw. 10 Punkten wurden im Anhang der Dossierbewertung [1] ergänzend dargestellt.

Für die EQ-5D VAS operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung liegen ausschließlich für die Responseschwelle von 7 Punkten Subgruppenanalysen mit zugehörigen Interaktionstests vor. Im Dossier [2] hat der pU weder für die für die Nutzenbewertung herangezogene Responseschwelle von 15 Punkten (siehe Dossierbewertung A21-89 [1]), noch für die ergänzend dargestellte Responseschwelle von 10 Punkten entsprechende Subgruppenanalysen vorgelegt. Insgesamt fehlten im Dossier [2] Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenanalysen. Auch mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU keine weiteren Ergebnisse zur EQ-5D VAS bzw. Kaplan-Meier-Kurven zu Subgruppen nachgereicht.

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 3 dargestellt.

Tabelle 3: Subgruppen zur EQ-5D VAS – Responseschwelle 7 Punkte (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente<sup>a</sup>

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Platinkomponente <sup>a</sup>		Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente <sup>a</sup>	
	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] <sup>b</sup>	p- Wert <sup>b</sup>
<b>CA209-743</b>						
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>c</sup></b>						
Tumorhistologie						
epitheloid	236	18,33 [15,47; 25,82] 91 (38,6)	235	13,73 [10,32; 18,33] 96 (40,9)	0,80 [0,60; 1,07]	0,134
nicht epitheloid	67	21,52 [9,69; n. b.] 24 (35,8)	67	8,02 [2,33; 10,97] 38 (56,7)	0,37 [0,22; 0,62]	< 0,001
gesamt					Interaktion:	0,005 <sup>b</sup>
a. Cisplatin oder Carboplatin						
b. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn sowie Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal						
c. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um $\geq 7$ Punkte ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen						
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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala						

Für die EQ-5D VAS operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorhistologie. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie zeigt sich hingegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Nutzenbewertung werden zur EQ-5D VAS – wie in der Dossierbewertung A21-89 [1] und in Abschnitt 2.2 des vorliegenden Addendums erläutert – Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte herangezogen. Die Effekte in der Gesamtpopulation sind zwischen den verschiedenen Responseschwellen (15 Punkte, 10 Punkte und 7 Punkte) konsistent (siehe Tabelle 6 in Anhang A). Für die Responseschwelle von 15 Punkten hat der pU auch im Stellungnahmeverfahren wie zuvor beschrieben keine Subgruppenanalysen vorgelegt. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon

ausgegangen, dass ebenso wie bei der Responseschwelle von 7 Punkten eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorhistologie vorliegt und sich für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie ein Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente, für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie hingegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente. Das Ausmaß des Effekts ist aufgrund der fehlenden Subgruppenanalysen zur Responseschwelle von 15 Punkten jedoch nicht quantifizierbar. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Analog zur Dossierbewertung A21-89 [1] wird der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

## **2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

### **2.3.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen**

Tabelle 4 fasst die Resultate der Dossierbewertung A21-89 [1] und des vorliegenden Addendums, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, zusammen.



Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ nicht epitheloide Tumorhistologie</li> </ul> Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich </li> </ul>	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Symptomatik: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</b></li> <li>▪ <b>Gesundheitszustand:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <b>nicht epitheloide Tumorhistologie</b></li> </ul> <b>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</b> </li> </ul>	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere UEs <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Asthenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▫ Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Neutropenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Thrombozytopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUEs <ul style="list-style-type: none"> <li>- epitheloide Tumorhistologie</li> <li>  Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) <ul style="list-style-type: none"> <li>- epitheloide Tumorhistologie</li> <li>  Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> <li>▫ Endokrine Erkrankungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul> </li> <li>▪ schwere UEs <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Lipase erhöht (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▫ Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▫ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul> </li> </ul>
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übelkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diarrhö (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben	

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
a. Cisplatin oder Carboplatin b. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet.	
<b>Fett</b> dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den im vorliegenden Addendum bewerteten Daten. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UEs: unerwünschtes Ereignis	

Wie in der Dossierbewertung A21-89 [1] beschrieben, zeigt sich der positive Effekt im Gesamtüberleben nur bei Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte getrennt nach Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie und epitheloider Tumorhistologie.

Aus den Ergebnissen zum LCSS-Meso ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik sowohl für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie als auch solche mit epitheloider Tumorhistologie ein weiterer positiver Effekt von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pemetrexed + Platinkomponente mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.1 sowie Dossierbewertung A21-89 [1]).

Die beobachteten Effekte für den Endpunkt Symptomatik und den Endpunkt Gesundheitszustand stellt die in der Dossierbewertung A21-89 [1] getroffene Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie sowie Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie nicht infrage.

Es ergibt sich daher insgesamt keine Änderung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## 2.4 Zusammenfassung

Die im vorliegenden Addendum bewerteten Daten zum LCSS-Meso und zur EQ-5D VAS ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab aus der Dossierbewertung A21-89 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-89 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie<sup>c</sup>: Zusatznutzen nicht belegt<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie<sup>c</sup>: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In Leitlinien wird der Einsatz von Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin oder Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed empfohlen. Die Wirkstoffe Bevacizumab und Carboplatin sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden die Kombinations-therapien Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin und Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>c. für die Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt</p> <p>d. In die Studie CA209-743 wurden bis auf 1 Patientin / Patient nur Personen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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. Nivolumab (malignes Pleuramesotheliom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.10.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-89\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-89_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/712/#dossier>.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1209: Nivolumab (malignes Pleuramesotheliom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/712/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Nivolumab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-712/2021-11-08\\_Wortprotokoll\\_Nivolumab\\_D-707.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-712/2021-11-08_Wortprotokoll_Nivolumab_D-707.pdf).
5. 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](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
6. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2020; 55(6). <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.00953-2019>.
7. Baas P, Fennell D, Kerr KM et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v31-39. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv199>.
8. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis 2013; 5: E254-307. <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.28>.
9. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax 2018; 73(Suppl 1): i1-i30. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211321>.

## Anhang A Übersicht der Ergebnisse zur EQ-5D VAS zu den Responseschwellen 7, 10 und 15 Punkte

Tabelle 6: Übersicht der Ergebnisse zur EQ-5D VAS (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente<sup>a</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Platinkomponente <sup>a</sup>		Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Platinkomponente <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
<b>CA209-743</b>					
<b>Morbidity</b>					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS <sup>c</sup> )					
7 Punkte	303	18,89 [16,33; 25,82] 115 (38,0)	302	12,68 [9,95; 15,01] 134 (44,4)	0,67 [0,52; 0,86]; 0,002
10 Punkte	303	20,14 [18,04; 26,09] 107 (35,3)	302	12,85 [10,32; 15,70] 130 (43,0)	0,63 [0,49; 0,82]; < 0,001
15 Punkte <sup>d</sup>	303	26,15 [22,64; n. b.] 81 (26,7)	302	16,69 [15,01; 21,75] 99 (32,8)	0,65 [0,49; 0,88]; 0,005
<p>a. Cisplatin oder Carboplatin  b. Cox-Modell, adjustiert nach Baselinewert  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  d. Eine Abnahme um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100) und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>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; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

**Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum LCSS-Meso ASBI**

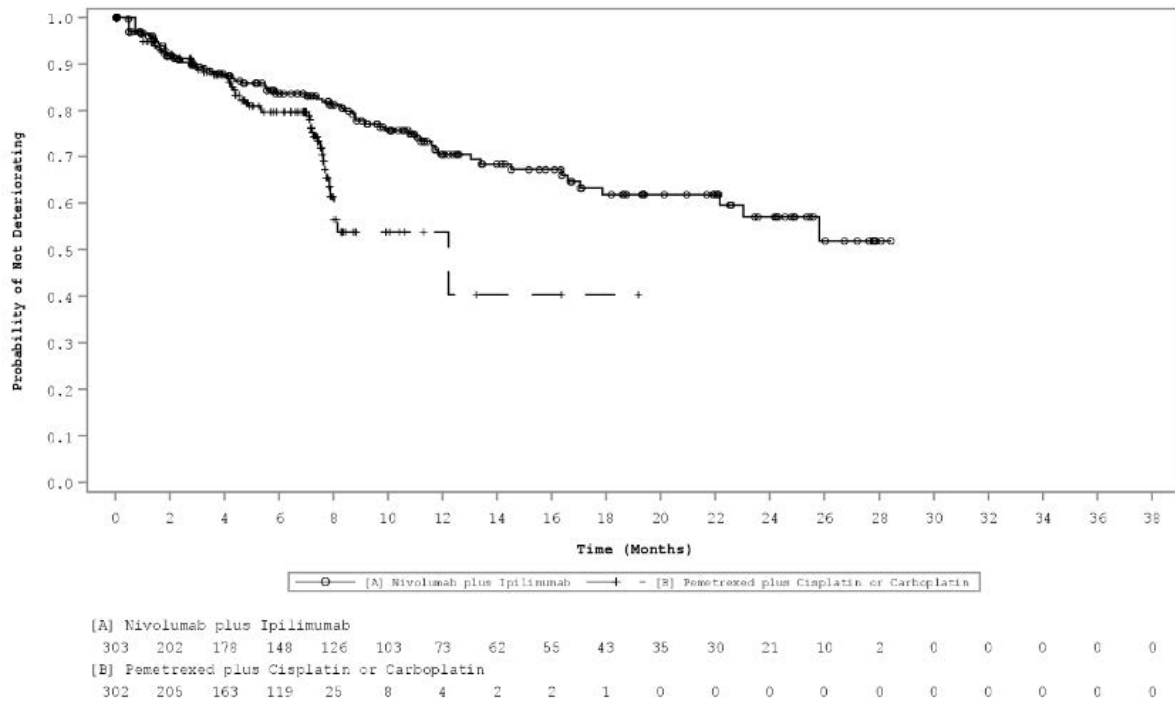


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (LCSS-Meso ASBI; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung Responsekriterium 15 Punkte) aus der Studie CA209-743 (Datenschnitt 03.04.2020)