

Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant)

Addendum zum Projekt A23-74
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-131

Version: 1.0

Stand: 12.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1701

DOI: 10.60584/A23-131

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant) – Addendum zum Projekt A23-74

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.12.2023

Interne Projektnummer

A23-131

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-131>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant); Addendum zum Projekt A23-74 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-131>.

Schlagwörter

Nivolumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02998528

Keywords

Nivolumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02998528

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen \geq 1 % (PD-L1-positive Population)	3
2.1.1 Studiencharakteristika.....	3
2.1.2 Ergebnisse.....	15
2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte	15
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.1.2.3 Ergebnisse	21
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	26
2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	27
2.2 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen \geq 1 % und einer Behandlung mit Cisplatin zu Studienbeginn (Cisplatin-Population).....	28
2.2.1 Studiencharakteristika.....	28
2.2.2 Ergebnisse.....	32
2.2.2.1 Dargestellte Endpunkte	32
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	35
2.2.2.3 Ergebnisse	37
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	42
2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	42
2.3 Zusammenfassung.....	42
3 Literatur	44
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven (PD-L1-positive Population)	45
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	47
Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad \geq 3) und immunvermittelter SUEs	54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie.....	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population)	5
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population)	8
Tabelle 4: Angaben zu adjuvanten Therapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population)	9
Tabelle 5: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population).....	11
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie	14
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population).....	16
Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population)	20
Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population)	22
Tabelle 10: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population)	24
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin-Population)	29
Tabelle 12: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin Population)	31
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin-Population).....	34
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin-Population)	36

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin Population)	38
Tabelle 16: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population).....	48
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population).....	50
Tabelle 19: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population)	51
Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population).....	52
Tabelle 21: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population)	54
Tabelle 22: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population)	55
Tabelle 23: Kategorien immunvermittelter schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-positive Population).....	56

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie CheckMate 816, PD-L1-positive Population).....	45
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes (Studie CheckMate 816, PD-L1-positive Population)	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BICR	verblindetes, zentrales und unabhängiges Komitee (Blinded independent central Review)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
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 12.12.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-74 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Nachbewertung der Studie CheckMate 816 (PD-L1-positive Population) für die Gesamtpopulation sowie für die mit Cisplatin behandelte Population („Cisplatin-Population“) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] sowie der durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [3] nachgereichten Daten.

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

Wie in der Dossierbewertung A23-74 [1] ausführlich begründet, wurden die Auswertungen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation mit einer Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ (nachfolgend als PD-L1-positive Population bezeichnet) der Studie CheckMate 816 zum Vergleich von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (im Folgenden Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie) mit einer platinbasierten Chemotherapie allein nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von:
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin
und
 - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)
und
- simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.

Als Gründe für die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in der Dossierbewertung angeführt, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine neoadjuvante systemische Chemotherapie erhalten haben (eine simultane Strahlenchemotherapie wurde in der Studie nicht angeboten) und dass auch eine Auswertung des Interventionsarms der PD-L1-positiven Population gegenüber den entsprechend der Stellungnahme des pU 7 Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm der PD-L1-Population die Kombination Cisplatin + Vinorelbin als Teil einer patientenindividuellen Therapie gemäß G-BA erhalten haben, aufgrund eines dann vorliegenden Bruchs der Randomisierung nicht sachgerecht wäre. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) erfolgte im Gegensatz zur Platinkomponente die Zuteilung des Kombinationspartners durch die Prüffärztin / den Prüfarzt erst nach Randomisierung. Der zweitgenannte Aspekt war letzten Endes ausschlaggebend für das Nichtheranziehen der Ergebnisse der Studie CheckMate 816. Insgesamt bleiben die in der Dossierbewertung aufgeführten Kritikpunkte und damit die bereits getroffene Einschätzung einer unzureichenden Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

Im Folgenden werden auftragsgemäß die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 zum einen für die PD-L1-positive Population und zum anderen für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$, die zu Beginn der Studie Cisplatin als Platinkomponente erhielten (nachfolgend als Cisplatin-Population bezeichnet) dargestellt. Die Ergebnisse für die PD-L1-positive Population werden in Abschnitt 2.1, die Ergebnisse für die Cisplatin-Population in Abschnitt 2.2 beschrieben.

2.1 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen $\geq 1\%$ (PD-L1-positive Population)

2.1.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie CheckMate 816 findet sich in der Dossierbewertung A23-74 [1] und dem zugehörigen Anhang B.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CheckMate 816	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung
Morbidität Scheitern des kurativen Ansatzes ^c Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Auftreten eines für den Endpunkt relevanten Ereignisses oder bis zum Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bei Patientinnen und Patienten ohne adjuvante Therapie: bis 100 Tage nach neoadjuvanter Therapie oder bis 90 Tage nach Operation (je nachdem, was länger andauert) bei Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Therapie: bis 30 Tage nach adjuvanter Therapie
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. umfasst die Ereignisse: Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt; gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx); Rezidiv nach geglückter R0-Resektion; Rezidiv bei Patientinnen und Patienten ohne Operation; Tod jeglicher Ursache</p> <p>BICR: verblindetes, zentrales und unabhängiges Komitee (Blinded independent central Review); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In der Studie CheckMate 816 werden die Endpunkte Gesamtüberleben, Scheitern des kurativen Ansatzes und Gesundheitszustand bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind in der Studie CheckMate 816 systematisch verkürzt, da sie lediglich bis 100 Tage nach der neoadjuvanten Therapie, bis 90 Tage nach der Operation oder bis 30 Tage nach einer adjuvanten Therapie erhoben wurden. In der Studie CheckMate 816 war nach erfolgter Operation optional eine

adjuvante Chemotherapie möglich (siehe unten). Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und die Endpunkte zur Morbidität – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der PD-L1-positiven Population

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der PD-L1-positiven Population in der Studie CheckMate 816.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 89	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 89
CheckMate 816		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (8)	64 (9)
Geschlecht gemäß CRF [w / m], %	26 / 74	27 / 73
ECOG Performance Status, n (%)		
0	67 (75)	63 (71)
≥ 1	22 (25)	26 (29)
Abstammung, n (%)		
weiß	38 (43)	36 (40)
afroamerikanisch	1 (1)	1 (1)
asiatisch	50 (56)	52 (58)
Region, n (%)		
Nordamerika	16 (18)	21 (24)
Europa	19 (21)	11 (12)
Asien	50 (56)	52 (58)
Rest der Welt	4 (4 ^c)	5 (6)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher	9 (10)	8 (9)
Raucher (gegenwärtig, früher)	80 (90)	80 (90)
unbekannt	0 (0)	1 (1)
Krankheitsstadium ^d zu Studienbeginn gemäß CRF, n (%)		
Stadium IB	7 (8)	2 (2)
Stadium IIA	13 (15)	19 (21)
Stadium IIB	12 (13 ^c)	11 (12)
Stadium IIIA	56 (63)	56 (63)
Stadium IV	1 (1)	1 (1)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 89	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 89
PD-L1-Status, n (%)		
1-49 %	51 (57)	47 (53)
≥ 50 %	38 (43)	42 (47)
Tumorhistologie, n (%)		
Plattenepithelkarzinom	47 (53)	50 (56)
Nicht-Plattenepithelkarzinom	42 (47)	39 (44)
Art der Platinkomponente, n (%)		
Cisplatin	61 (69)	66 (74)
Carboplatin	21 (24)	19 (21)
Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin	5 (6)	4 (4 ^c)
nicht berichtet	2 (2)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^e	16 (18)	39 (44)
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Stadieneinteilung erfolgte nach IASLC, 7. Auflage [4]</p> <p>e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Tod (14,6 % vs. 34,8 %) und Einwilligung entzogen (2,2 % vs. 6,7 %)</p> <p>CRF: Datenerhebungsformular (Case Report Form); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Population; PD-L1: Programmed Death Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der PD-L1-positiven Population in der Studie CheckMate 816 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneintritt im Mittel 64 Jahre alt, rund 3 Viertel waren männlich und etwas weniger als die Hälfte (43 % bzw. 40 %) weißer Abstammung. Einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0

wiesen 75 % bzw. 71 % der Patientinnen und Patienten auf. Mit 63 % befand sich der größte Anteil der Patientinnen und Patienten gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [4] im Krankheitsstadium IIIA. Patientinnen und Patienten im Stadium IB sind nicht von der Zulassung und der vorliegenden Fragestellung abgedeckt. Dies betrifft jedoch mit 8 % bzw. 2 % der Patientinnen und Patienten nur einen geringen Anteil der PD-L1-positiven Population.

Angaben zu Therapieabbrüchen liegen nicht vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war mit 44 % im Kontrollarm deutlich höher als mit 18 % im Interventionsarm. Die beiden häufigsten Gründe für einen Studienabbruch waren Tod und Einwilligung entzogen.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der PD-L1-positiven Population und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie/Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 89	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 89
CheckMate 816		
Behandlungsdauer ^c [Monate ^d]		
Median [Min; Max]	2,9 [1,4; 17,0] ^e	3,1 [0,1; 15,2]
Mittelwert (SD)	3,4 (2,3) ^e	3,9 (2,7)
Beobachtungsdauer [Monate ^d]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max] ^f	40,8 [2,7; 57,5]	37,9 [1,4; 53,9]
Mittelwert (SD) ^f	38,3 (12,6)	32,8 (14,7)
Morbidität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median ^g [Min; Max]	2,9 [k. A.]	3,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. umfasst die neoadjuvante und die optionale adjuvante Studienbehandlung</p> <p>d. eigene Umrechnung von Wochen in Monate</p> <p>e. bei der Berechnung wurden alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (n = 88)</p> <p>f. Die Beobachtungsdauer wurde vermutlich bestimmt als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder bis zum letzten Datenschnitt mit Datenbankschluss im Oktober 2022.</p> <p>g. keine Angaben zur Berechnung</p> <p>k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die Behandlungsdauern (diese umfassen die neoadjuvante und die optionale adjuvante Studienbehandlung) sind mit 2,9 Monaten im Interventions- und 3,1 Monaten im Kontrollarm vergleichbar. Die geringfügig längere Behandlungsdauer im Kontrollarm resultiert vermutlich aus dem deutlich höheren Anteil adjuvanter Therapien im Kontrollarm (siehe nachfolgender Textabschnitt).

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 40,8 Monate und im Kontrollarm 37,9 Monate. Für Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen liegen keine Informationen zur Beobachtungsdauer vor.

Angaben zu adjuvanten Therapien

Gemäß Studienprotokoll konnten Patientinnen und Patienten im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes nach erfolgter Operation eine adjuvante Chemotherapie, bestehend aus bis zu 4 Zyklen je 3 Wochen Chemotherapie und / oder Radiotherapie, erhalten. Für die adjuvante Therapie standen dieselben 5 Therapieregime wie für die neoadjuvante Therapie im Vergleichsarm zur Auswahl. Dies waren Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Pemetrexed (bei Nichtplattenepithelkarzinom), Cisplatin + Vinorelbin, Cisplatin + Docetaxel und Carboplatin + Paclitaxel.

Tabelle 4 zeigt die vorliegenden Angaben zu adjuvanten Therapien für die Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiven Population.

Tabelle 4: Angaben zu adjuvanten Therapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positiv Population)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Therapie n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 89	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 89
CheckMate 816		
jegliche adjuvante Therapie	13 (14,6)	36 (40,4)
systemische Therapie	10 (11,2)	26 (29,2)
Radiotherapie	5 (5,6)	13 (14,6)
Radiotherapie ohne systemische Therapie	3 (3,4)	10 (11,2)
a. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüfarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. b. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüfarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Aus den vorliegenden Angaben zur adjuvanten Therapie für die PD-L1-positiv Population geht hervor, dass ein wesentlich höherer Anteil der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (40,4 %) im Vergleich zum Interventionsarm (14,6 %) eine adjuvante Therapie

erhielt. Der pU macht keine Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten anteilig die oben genannten Chemotherapie-Regime erhalten haben.

In der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [5] finden sich keine Angaben zur Gabe von adjuvanten Therapien nach erfolgter neoadjuvanter Therapie. Für eine ausschließlich adjuvante Therapie in der Erstlinienbehandlung werden cisplatinhaltige Kombinationen über 4 Zyklen empfohlen, wobei die größte Evidenz für die Kombination mit Vinorelbin vorliegt [5,6]. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ wird darüber hinaus empfohlen, nach adjuvanter Chemotherapie zusätzlich eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr anzubieten. Inwiefern diese Empfehlungen auf eine Situation nach vorheriger neoadjuvanter Therapie anwendbar sind, ist unklar.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 5 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiven Population nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 5: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a	platinbasierte Chemotherapie ^b
	N = 89	N = 89
CheckMate 816		
Gesamt ^c	22 (24,7)	43 (48,3)
Radiotherapie ^d	11 (12,4)	21 (23,6)
chirurgischer Eingriff ^d	3 (3,4)	3 (3,4)
1. systemische Folgetherapie	18 (20,2)	36 (40,4)
Immuntherapie	3 (3,4)	22 (24,7)
anti-PD-1	1 (1,1)	18 (20,2)
Nivolumab	0 (0)	1 (1,1)
Pembrolizumab	1 (1,1)	16 (18,0)
Toripalimab	0 (0)	1 (1,1)
anti-PD-L1	2 (2,2)	3 (3,4)
Atezolizumab	1 (1,1)	0 (0)
Durvalumab	1 (1,1)	3 (3,4)
andere Immuntherapie	0 (0)	1 (1,1)
Terelizumab	0 (0)	1 (1,1)
zielgerichtete Therapie	6 (6,7)	7 (7,9)
ALK/EGFR Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	1 (1,1)	5 (5,6)
Alectinib	0 (0)	1 (1,1)
Gefitinib	0 (0)	2 (2,2)
Osimertinib	1 (1,1)	3 (3,4)
VEGF(R)-Inhibitoren	5 (5,6)	3 (3,4)
Bevacicumab	2 (2,2)	1 (1,1)
Endostar	1 (1,1)	0 (0)
Endostatin	0 (0)	2 (2,2)
Ramucirumab	2 (2,2)	0 (0)

Tabelle 5: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a	platinbasierte Chemotherapie ^b
	N = 89	N = 89
andere systemische Krebstherapie (Chemotherapie)	16 (18,0)	21 (23,6)
Carboplatin	6 (6,7)	10 (11,2)
Carboplatin/Pembrolizumab/Taxol	0 (0)	1 (1,1)
Cisplatin	4 (4,5)	4 (4,5)
Docetaxel	3 (3,4)	2 (2,2)
Etoposid	0 (0)	1 (1,1)
Gemcitabin	2 (2,2)	2 (2,2)
Lobaplatin	1 (1,1)	0 (0)
Nedaplatin	1 (1,1)	3 (3,4)
Paclitaxel	8 (9,0)	8 (9,0)
Pemetrexed	1 (1,1)	4 (4,5)
Vinorelbin	2 (2,2)	2 (2,2)
andere systemische Krebstherapie pflanzliche Arzneimittel	0 (0)	3 (3,4)
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben. Eine Folgetherapie war definiert als Therapie, die am oder nach dem Datum der 1. Verabreichung begonnen wurde (entspricht dem Randomisierungsdatum, wenn die Patientinnen und Patienten nie behandelt wurden), außerhalb der protokollierten adjuvanten Therapie.</p> <p>d. Es erfolgte keine explizite Abfrage der Therapielinie.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF(R): Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</p>		

Gemäß Studienprotokoll der Studie CheckMate 816 war die Wahl der antineoplastischen Folgetherapien nicht eingeschränkt. Insgesamt erhielten im Interventionsarm 22 (24,7 %) und im Kontrollarm 43 (48,3 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, bei denen ein anderes EFS-

Ereignis als Tod auftrat (35 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 53 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, siehe Tabelle 9), bedeutet dies, dass im Interventionsarm 62,9 % und im Kontrollarm 81,1 % der Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie grundsätzlich in Betracht kam, mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie erhielten.

In beiden Studienarmen wurde bei jeweils 3 Patientinnen und Patienten nachfolgend ein chirurgischer Eingriff durchgeführt. Der Anteil einer nachfolgenden Radiotherapie war im Kontrollarm doppelt so hoch wie im Interventionsarm, wobei hier und beim chirurgischen Eingriff keine explizite Abfrage der Therapielinie erfolgte. Zu den systemischen Therapien liegen Angaben zur 1. Folgetherapie vor. Bezogen auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie erhielten in beiden Armen anteilig etwa gleich viele Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie (81,8 % im Interventionsarm bzw. 83,7 % im Vergleichsarm). Pembrolizumab war von den Immuntherapien im Kontrollarm bei 1. systemischer Folgetherapie mit 44,4 % der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff. Im Interventionsarm wurde Pembrolizumab nur bei 1 Patientin oder 1 Patienten von 18 Patientinnen und Patienten (5,6 %) mit 1. systemischer Folgetherapie eingesetzt. Der Anteil zielgerichteter Therapien bei 1. systemischer Folgetherapie war im Interventionsarm höher als im Kontrollarm (33,3 % vs. 19,4 %). Der Anteil von Chemotherapien bei 1. systemischer Folgetherapie war hingegen im Interventionsarm mit 88,9% höher als im Kontrollarm mit 58,3%. Einige der eingesetzten systemischen Folgetherapien (bspw. Toripalimab, Lobaplatin und Nedaplatin) sind in Deutschland nicht zugelassen. Angaben, ob die Wirkstoffe als Monotherapie oder als Kombinationstherapie eingesetzt wurden, legt der pU nicht vor.

Gemäß der Empfehlungen der DGHO [6] zum nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) richtet sich die Therapieindikation nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Präferenz der Patientin / des Patienten. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen und Immunzellen. Programmed-Cell-Death-Protein-1(PD-1)- bzw. PD-L1-Antikörper, wie Pembrolizumab und Atezolizumab, werden unter anderem als Monotherapie für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % oder als Kombinationstherapie mit Chemotherapien für Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1-Status empfohlen [5,6]. Als molekular stratifizierte Therapie werden in der Leitlinie [6] beispielsweise Osimertinib und weitere Immunchemotherapien genannt.

Da keine Angaben zum Einsatz der Wirkstoffe als Mono- oder Kombinationstherapie vorliegen, und ebenfalls unklar ist, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % ist, für die eine Folgetherapie grundsätzlich angezeigt war, ist ein Abgleich mit den Leitlinienempfehlungen nicht möglich. Unabhängig davon ist unklar, warum

insbesondere im Interventionsarm ein hoher Anteil (37,1 %) der für eine Folgetherapie infrage kommenden Patientinnen und Patienten letztlich keine Folgetherapie erhalten hat. Insgesamt ist daher nicht beurteilbar, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine leitlinienkonforme Folgetherapie erhalten haben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 6 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CheckMate 816	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CheckMate 816 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet diese Einschätzung damit, dass die Studie unter anderem in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurde (rund 44 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in beiden relevanten Behandlungsarmen) und ca. 47 % zur ethnischen Gruppe „weiß“ zählten.

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

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden für die PD-L1-positive Population der Studie CheckMate 816 folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Ansatzes
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie CheckMate 816 (PD-L1-positive Population) Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Ansatzes ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^d	Schwere UEs ^{d,e}	Abbruch wegen UEs ^f	Immunvermittelte SUEs ^g	Immunvermittelte schwere UEs ^{e,g}	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^e)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^e)	
CheckMate 816	ja	ja	ja	nein ^h	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. ausgewertet über die Zeit bis zum Ereignis (ereignisfreies Überleben, HR) sowie über das Eintreten des Ereignisses (RR); umfasst die Ereignisse: Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt; gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx); Rezidiv nach geglückter R0-Resektion; Rezidiv bei Patienten ohne Operation; Tod jeglicher Ursache</p> <p>d. gemäß Angabe des pU ohne Ereignisse des PT Progression einer bösartigen Neubildung und des PT Krebschmerzen, die der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zugeordnet sind</p> <p>e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>f. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>g. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt spezifische unerwünschte Ereignisse („select UE“).</p> <p>h. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Anmerkungen zu Endpunkten

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich. Die fehlende Durchführbarkeit der geplanten Operation bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter R0-Resektion bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie

gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der aktuellen Therapielinie stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine Kuration in einer folgenden Therapielinie zwar weiterhin grundsätzlich möglich, jedoch weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

Der Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) war im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie CheckMate 816 definiert als die Zeit seit Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt, Progression oder Rezidiv nach Operation (basierend auf einer verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung [BICR], siehe unten) oder Tod jeglicher Ursache.

Darüber hinaus führt der pU eine weitere Operationalisierung des Endpunkts EFS in einem eigens a priori für die frühe Nutzenbewertung erstellten SAP (AMNOG-SAP) an. Dementsprechend war der Endpunkt EFS operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt
- gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx)
- Rezidiv nach geglückter R0-Resektion
- Rezidiv bei Patientinnen und Patienten ohne Operation
- Tod jeglicher Ursache

Eine Progression der Erkrankung wurde nicht als Ereignis gewertet, wenn eine Operation noch stattfinden konnte.

Die erste radiologische Tumoruntersuchung nach erfolgter Operation sollte 12 Wochen (± 7 Tage) nach dem Eingriff bzw. bei Patientinnen und Patienten ohne Operation und BICR-bestätigter Progression 12 Wochen nach Tumor-Restaging stattfinden und nachfolgend alle 12 Wochen über einen Zeitraum von 2 Jahren. Anschließend sollte die Untersuchung alle 6 Monate (24 Wochen ± 7 Tage) für 3 Jahre und jedes Jahr (52 Wochen ± 7 Tage) für weitere 5 Jahre durchgeführt werden oder bis zur Krankheitsprogression oder bis ein Rezidiv festgestellt wurde. Die radiologischen Tumoruntersuchungen wurden auf einer kontinuierlichen Basis zur Beurteilung an eine dritte Partei für eine verblindete, unabhängige und zentrale Bewertung (BICR) übermittelt, welche das Vorliegen einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs bestätigen musste. Angaben zur Einschätzung der Ereignisse durch die Prüffärztin / den Prüfarzt liegen nicht vor.

Zur ersten Komponente des Endpunkts ist anzumerken, dass der pU im AMNOG-SAP zwar Beispiele für „jedes andere Ereignis“ wie Toxizität, Verschlechterung des Gesundheitszustands oder Ablehnung der Operation benennt, aber im Dossier keine Angaben zu den tatsächlich aufgetretenen Ereignissen vorlegt. Somit ist unklar, welche Ereignisse hier ggf. im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes eingegangen sind. Der Anteil der „anderen Ereignisse“ beläuft sich auf 8 (9,0 %) vs. 11 (12,4 %) im Interventions- vs. Kontrollarm und macht somit 20 % aller EFS-Ereignisse aus (siehe Tabelle 9).

Zur Komponente Rezidiv bei Patientinnen und Patienten ohne Operation ist anzumerken, dass unklar ist, wie sichergestellt werden sollte, dass die Patientinnen und Patienten krankheitsfrei sind. Dies ist allerdings letzten Endes unerheblich, da bei keiner Patientin bzw. bei keinem Patienten ein solches Ereignis eintrat.

Das EFS entsprechend der Operationalisierung gemäß AMNOG-SAP wird trotz dieser Unsicherheit als Endpunkt zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes herangezogen. Für die Bewertung ist neben der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (ereignisfreies Überleben, HR) auch das Eintreten des Ereignisses (RR) relevant.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pU legt für den Endpunkt zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Der pU definiert dauerhafte Verschlechterung in Modul 4 W folgendermaßen: Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums in einer der folgenden Erhebungen. Der pU führt im Dossier aus, dass sich die Definition dauerhaft auf alle weiteren Folgeerhebungen bezieht. Für Patientinnen und Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurde der Gesundheitszustand als dauerhaft verschlechtert gewertet und keine Zensierung vorgenommen.

Laut Studienprotokoll soll die Erhebung des Gesundheitszustands bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung erfolgen (siehe Tabelle 1). Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer zur PD-L1-positiven Population für diesen Endpunkt legt der pU nicht vor. Daher ist unklar, ob es sachgerecht ist, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Zudem ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit „dauerhafter Verschlechterung“, für die nach der 1. Verschlechterung entweder keine Erhebung mehr erfolgt ist oder für die Folgeerhebungen fehlten, hoch (9 von 24 Patientinnen und Patienten mit „dauerhafter Verschlechterung“ im Interventionsarm [37,5 %] vs. 5 von 22 Patientinnen und Patienten mit „dauerhafter Verschlechterung“ im Vergleichsarm [22,7 %]). Bei diesen Patientinnen und Patienten liegt somit keine einzige Bestätigung der Verschlechterung vor. Daher wird für das vorliegende Addendum die Auswertung der Zeit bis

zur 1. Verschlechterung herangezogen. Das in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendete Responsekriterium von 15 Punkten für die EQ-5D VAS (Skalenspannweite 0 bis 100) entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [7] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden.

Allgemeine Anmerkungen zu Endpunkten zu den Nebenwirkungen

Der pU legt für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [7]. In der vorliegenden Situation wird aufgrund der vergleichbaren Behandlungsdauern (siehe Tabelle 3) allerdings davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen ebenfalls vergleichbar sind. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Zudem können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte auch allein aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Bewertung das relative Risiko herangezogen.

Abbruch wegen UEs

Der Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente wird in Übereinstimmung mit dem pU als Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist.

Immunvermittelte UEs

Der pU legt in Anhang 4 G des Dossiers ergänzend Analysen zu im statistischen Analyseplan prädefinierten UEs von besonderem Interesse (immunvermittelte UEs [„imUEs“], spezifische UEs [„select UEs“] und weitere UEs von besonderem Interesse [„OESIs“]) vor. Darüber hinaus liegen für diese Endpunkte Auswertungen zu schweren Ereignissen (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden Ereignissen vor. Im Dossier gibt der pU an, dass es sich bei den von ihm als immunvermittelte UEs bezeichneten UEs von besonderem Interesse, mit Ausnahme der endokrinen immunvermittelten UEs, um Ereignisse handelt, die eine immunmodulatorische Therapie erforderten. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet die immunvermittelten UEs vollumfänglich abzubilden. Bei dem vom pU als „select UEs“ bezeichneten Endpunkt der UEs von besonderem Interesse handelt es sich hingegen um eine Auswahl an Kategorien und bevorzugten Begriffen (PTs), die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. 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.

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für die PD-L1-positive Population.

Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population)

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Ansatzes ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^d	Schwere UEs ^{d,e}	Abbruch wegen UEs ^f	Immunvermittelte SUEs ^g	Immunvermittelte schwere UEs ^{e,g}	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^e)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^e)
CheckMate 816	N	N	N	H ^h	L ⁱ	N	N	H ^h	N	N	N	N
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. ausgewertet über die Zeit bis zum Ereignis (ereignisfreies Überleben, HR) sowie über das Eintreten des Ereignisses (RR); umfasst die Ereignisse: Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt; gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx); Rezidiv nach geglückter R0-Resektion; Rezidiv bei Patienten ohne Operation; Tod jeglicher Ursache</p> <p>d. gemäß Angabe des pU ohne Ereignisse des PT Progression einer bösartigen Neubildung und des PT Krebschmerzen, die der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zugeordnet sind</p> <p>e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>f. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>g. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt spezifische unerwünschte Ereignisse („select UE“).</p> <p>h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch</p> <p>i. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; HR: Hazard Ratio; 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; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Für die PD-L1-positive Population wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Abbruch wegen UEs aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zum Scheitern des kurativen Ansatzes (sowohl ereignisfreies Überleben [HR] als auch Eintreten des Ereignisses [RR]) und zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, wird jeweils als niedrig bewertet.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko (PD-L1-positive Population) zum Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den in das Addendum eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu der Ereigniszeitanalyse zur EQ-5D VAS (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) mit der Responseschwelle 15 Punkte legt der pU nicht vor. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ist zur Information ergänzend in Anhang C dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^b HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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 (%)	
CheckMate 816 (Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	89	n. e. 13 (14,6)	89	n. e. [45,08; n. b.] 31 (34,8)	0,37 [0,19; 0,71]; 0,002
Morbidität					
Scheitern des kurativen Ansatzes ^d	89	n. e. [26,55; n. b.] 37 (41,6)	89	9,05 [4,80; 16,95] 58 (65,2)	0,50 [0,33; 0,75]; 0,001 RR [95 %-KI]; p-Wert ^e 0,64 [0,48; 0,85]; 0,002
Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt	89	k. A. 5 (5,6)	89	k. A. 8 (9,0)	k. A.
lokoregionale Progression	89	k. A. 4 (4,5)	89	k. A. 6 (6,7)	k. A.
lokoregionale Progression und Fernmetastasierung	89	k. A. 1 (1,1)	89	k. A. 0 (0)	k. A.
nicht berichtet	89	k. A. 0 (0)	89	k. A. 2 (2,2)	k. A.
UE, das eine Operation ausschließt	89	k. A. 1 (1,1)	89	k. A. 1 (1,1)	k. A.
andere Ereignisse, die eine Operation ausschließen	89	k. A. 8 (9,0)	89	k. A. 11 (12,4)	k. A.
gescheiterte R0- Resektion des Tumors (R1, R2, Rx)	89	k. A. 7 (7,9)	89	k. A. 12 (13,5)	k. A.
Rezidiv nach geglückter R0- Resektion	89	k. A. 14 (15,7)	89	k. A. 21 (23,6)	k. A.
lokoregionales Rezidiv	89	k. A. 8 (9,0)	89	k. A. 11 (12,4)	k. A.

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^b HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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 (%)	
Fernmetastasierung	89	k. A. 6 (6,7)	89	k. A. 10 (11,2)	k. A.
Rezidiv bei Patienten ohne Operation	89	k. A. 0 (0)	89	k. A. 0 (0)	k. A.
Tod jeglicher Ursache	89	k. A. 2 (2,2)	89	k. A. 5 (5,6)	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^f	84	34,43 [11,86; 46,95] 44 (52,4)	86	23,46 [16,36; n. b.] 44 (51,2)	0,82 [0,53; 1,25]; 0,350
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. HR und KI: Cox-Proportional Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Krankheitsstadium zu Studienbeginn (IB/II vs. IIIA) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) gemäß IRT; beim Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Modell mit zusätzlicher Adjustierung bezüglich Ausgangswert</p> <p>d. umfasst die Ereignisse: Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt; gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx); Rezidiv nach geglückter R0-Resektion; Rezidiv bei Patienten ohne Operation; Tod jeglicher Ursache</p> <p>e. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8])</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite: 0 bis 100).</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; 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; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 10: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^b RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CheckMate 816 (Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022)					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	88	85 (96,6)	89	88 (98,9)	–
SUEs ^d	88	25 (28,4)	89	21 (23,6)	1,20 [0,73; 1,98]; 0,532
schwere UEs ^{d, e}	88	39 (44,3)	89	60 (67,4)	0,66 [0,50; 0,87]; 0,002
Abbruch wegen UEs ^f	88	11 (12,5)	89	14 (15,7)	0,79 [0,38; 1,65]; 0,573
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	88	49 (55,7)	89	44 (49,4)	–
immunvermittelte SUEs	88	7 (8,0)	89	3 (3,4)	2,36 [0,63; 8,83]; 0,244
immunvermittelte schwere UEs ^e	88	9 (10,2)	89	5 (5,6)	1,82 [0,64; 5,22]; 0,283
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) ^e	88	11 (12,5)	89	27 (30,3)	0,41 [0,22; 0,78]; 0,004
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) ^e	88	2 (2,3)	89	9 (10,1)	0,22 [0,05; 1,01]; 0,035 ^g
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8])</p> <p>d. gemäß Angabe des pU ohne Ereignisse des PT Progression einer bösartigen Neubildung und des PT Krebschmerzen, die der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zugeordnet sind</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>f. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>g. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p>					

Tabelle 10: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (PD-L1-positive Population) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die PD-L1-positive Population ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Morbidität

Scheitern des kurativen Ansatzes

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes über die Zeit bis zum Ereignis (HR) und das Eintreten des Ereignisses (RR) dargestellt. Es sind jeweils die Ereignisse Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt, gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx), Rezidiv nach geglückter R0-Resektion, Rezidiv bei Patienten ohne Operation, Tod jeglicher Ursache umfasst.

Ergebnis

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes zeigt sich für Zeit bis zum Ereignis (HR) und das Eintreten des Ereignisses (RR) für die PD-L1-positive Population ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) zeigt sich für die PD-L1-positive Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CheckMate 816 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich für die PD-L1-positive Population jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Schwere UEs, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

Für die Endpunkte schwere UEs und die spezifischen UEs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) zeigt sich für die PD-L1-positive Population jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren für die PD-L1-positive Population betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht gemäß CRF (weiblich vs. männlich)
- Krankheitsstadium gemäß CRF (Stadium IB/II vs. Stadium IIIA)

Die ausgewählten Merkmale waren a priori definiert. Subgruppenanalysen waren in der Studie CheckMate 816 für das Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Ansatzes prädefiniert. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Ansatzes (HR), SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs liegen Subgruppenanalysen für die ausgewählten Merkmale vor. Für den Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur 1. Verschlechterung),

immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Für die Endpunkte Scheitern des kurativen Ansatzes (RR), SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und die spezifischen UEs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) wird in der vorliegenden Datensituation als Effektmaß das RR herangezogen, sodass für die Subgruppenanalysen eigene Testungen auf Interaktion (Q-Test) durchgeführt wurden.

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.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen. Insgesamt fehlen für die über die Zeit bis zum Ereignis ausgewerteten Endpunkte Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen.

2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich zum Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022 für folgende Endpunkte Vorteile von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie:

- Gesamtüberleben
- Scheitern des kurativen Ansatzes
- schwere UEs
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

Nachteile werden nicht beobachtet. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.

2.2 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen ≥ 1 % und einer Behandlung mit Cisplatin zu Studienbeginn (Cisplatin-Population)

2.2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie CheckMate 816 findet sich in der Dossierbewertung A23-74 [1] und dem zugehörigen Anhang B.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung der Studie CheckMate 816 sind Tabelle 1 und Abschnitt 2.1.1 zu entnehmen.

Charakterisierung der Cisplatin-Population

In der Studie CheckMate 816 legt der pU Auswertungen zu 2 Patientenpopulationen vor, deren neoadjuvante Chemotherapie als Platinkomponente Cisplatin umfasste. Die eine Population umfasst Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf als Platinkomponente ausschließlich Cisplatin erhalten haben. Die andere Population umfasst Patientinnen und Patienten, die die neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin begonnen haben und im Studienverlauf ggf. auf Carboplatin umgestellt wurden, weil für sie eine Therapie mit Cisplatin nicht mehr geeignet war. Dies waren im Interventionsarm 5 und im Vergleichsarm 4 Patientinnen und Patienten. Im vorliegenden Addendum wird die zuletzt genannte Population betrachtet. Tabelle 11 zeigt die Charakteristika der Cisplatin-Population in der Studie CheckMate 816.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Cisplatin-Population) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 66	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 70
CheckMate 816		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (7)	63 (9)
Geschlecht [w / m], %	27/ 73	27/ 73
ECOG Performance Status, n (%)		
0	50 (76)	52 (74)
1	16 (24)	18 (26)
> 1	0 (0)	0 (0)
Abstammung, n (%)		
weiß	32 (48 ^c)	28 (40)
afroamerikanisch	0 (0)	0 (0)
asiatisch	34 (52)	42 (60)
Region, n (%)		
Nordamerika	13 (20)	13 (19)
Europa	15 (23)	10 (14)
Asien	34 (52)	42 (60)
Rest der Welt	4 (6)	5 (7)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher	7 (11)	7 (10)
Raucher (gegenwärtig, früher)	59 (89)	62 (89)
unbekannt	0 (0)	1 (1)
Krankheitsstadium ^d zu Studienbeginn gemäß CRF, n (%)		
Stadium IB	5 (8)	1 (1)
Stadium IIA	10 (15)	17 (24)
Stadium IIB	9 (14)	6 (9)
Stadium IIIA	42 (64)	45 (64)
Stadium IV	0 (0)	1 (1)
PD-L1-Status, n (%)		
1-49 %	38 (58)	39 (56)
≥ 50 %	28 (42)	31 (44)
Tumorhistologie, n (%)		
Plattenepithelkarzinom	30 (45 ^c)	36 (51)
nicht-Plattenepithelkarzinom	36 (55)	34 (49)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Cisplatin-Population) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 66	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 70
Art der Platinkomponente, n (% ^c)		
Cisplatin	61 (92 ^c)	66 (94 ^c)
Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin	5 (8 ^c)	4 (6 ^c)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (% ^e)	k. A.	k. A.
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Stadieneinteilung erfolgte nach IASLC, 7. Auflage [4]</p> <p>e. für die Cisplatin-Population liegen keine Angaben vor; in der PD-L1-positiven Population haben 18 % des Interventionsarms und 44 % des Kontrollarms die Studie abgebrochen (vgl. Tabelle 2)</p> <p>CRF: Datenerhebungsformular (Case Report Form); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Population; PD-L1: Programmed Death Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Cisplatin-Population ist eine Teilpopulation der PD-L1-positiven Population (anteiliger Interventions- vs. Kontrollarm: 74,2 % vs. 78,7 %) und umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen $\geq 1\%$ und einer Behandlung mit Cisplatin zu Studienbeginn. Die demografischen und klinischen Charakteristika der Cisplatin-Population in der Studie CheckMate 816 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneintritt im Mittel 64 bzw. 63 Jahre alt, rund 3 Viertel waren männlich und etwas weniger als die Hälfte (48 % vs. 40 %) weißer Abstammung. Einen ECOG Performance Status von 0 wiesen 76 % bzw. 74 % der Patientinnen und Patienten auf, und der größte Anteil der Patientinnen und Patienten befand sich gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der IASLC [4] im Krankheitsstadium IIIA (64 %). Patientinnen und Patienten im Stadium IB sind nicht von der Zulassung und der vorliegenden

Fragestellung abgedeckt. Dies betrifft jedoch mit 8 % bzw. 1 % der Patientinnen und Patienten nur einen geringen Anteil der Cisplatin-Population.

Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen für die Cisplatin-Population nicht vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 12 zeigt die mediane bzw. mittlere Behandlungsdauer der Cisplatin-Population und die mediane bzw. mittlere Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Tabelle 12: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Cisplatin Population)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie/Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 66	platinbasierte Chemotherapie ^b N = 70
CheckMate 816		
Behandlungsdauer ^c [Monate ^d]		
Median [Min; Max]	3,0 [1,4; 15,2]	4,0 [0,1; 14,7]
Mittelwert (SD)	3,7 (2,3)	4,3 (2,4)
Beobachtungsdauer [Monate ^d]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max] ^e	42,1 [2,7; 57,5]	40,1 [1,4; 53,9]
Mittelwert (SD) ^e	39,5 (12,7)	33,7 (15,4)
Morbidität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>c. umfasst die neoadjuvante und die optionale adjuvante Studienbehandlung</p> <p>d. eigene Umrechnung von Wochen in Monate</p> <p>e. Die Beobachtungsdauer wurde vermutlich bestimmt als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder bis zum letzten Datenschnitt mit Datenbankschluss im Oktober 2022.</p> <p>k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Im Gegensatz zur PD-L1-positiven Population wird in der Cisplatin-Population ein Unterschied in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen sichtbar (Intervention vs. Kontrolle: im Mittel 3,7 Monate vs. 4,3 Monate, im Median 3,0 Monate vs. 4,0 Monate).

Angaben zur Beobachtungsdauer liegen für die Cisplatin-Population ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die mittlere Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 39,5 Monate und im Kontrollarm 33,7 Monate.

Angaben zur adjuvanten Therapie und Folgetherapien

Für die Cisplatin-Population liegen weder Angaben zur adjuvanten Therapie noch zu verabreichten Folgetherapien vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CheckMate 816 als niedrig eingestuft. Genauere Angaben sind Tabelle 8 in Abschnitt 2.1.1 zu entnehmen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU macht keine Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Cisplatin-Population auf den deutschen Versorgungskontext.

2.2.2 Ergebnisse

2.2.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden für die Cisplatin-Population der Studie CheckMate 816 folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Ansatzes
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs

- immunvermittelte schwere UEs
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie CheckMate 816 (Cisplatin-Population) Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Cisplatin-Population)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Ansatzes ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^d	Schwere UEs ^{d,e}	Abbruch wegen UEs ^f	Immunvermittelte SUEs ^g	Immunvermittelte schwere UEs ^{e,g}	Weitere spezifische UEs
CheckMate 816	ja	ja	nein ^h	nein ⁱ	ja	ja	ja	nein ^j	nein ^j	nein ^k
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>c. ausgewertet über die Zeit bis zum Ereignis (ereignisfreies Überleben, HR) sowie über das Eintreten des Ereignisses (RR); umfasst die Ereignisse: Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt; gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx); Rezidiv nach geglückter R0-Resektion; Rezidiv bei Patienten ohne Operation; Tod jeglicher Ursache</p> <p>d. gemäß Angabe des pU ohne Ereignisse des PT Progression einer bösartigen Neubildung und des PT Krebschmerzen, die der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zugeordnet sind</p> <p>e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>f. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>g. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt spezifische unerwünschte Ereignisse („select UE“).</p> <p>h. keine geeigneten Daten; siehe nachfolgender Abschnitt</p> <p>i. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>j. keine Auswertungen zu immunvermittelten SUEs und schweren UEs vorhanden</p> <p>k. keine Auswertungen zu UEs vorhanden, die Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Anmerkungen zu Endpunkten

Anmerkungen zu den Endpunkten Scheitern des kurativen Therapieansatzes, Abbruch wegen UEs und immunvermittelte UEs sind Abschnitt 2.1.2.1 zu entnehmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pU legt für die Cisplatin-Population ausschließlich eine Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Diese Auswertung ist allerdings in der vorliegenden Datensituation nicht für die Bewertung geeignet, da keine Angaben zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit „dauerhafter Verschlechterung“, für die nach der 1. Verschlechterung entweder keine Erhebung mehr erfolgt ist oder für die Folgerhebungen fehlten, vorliegen und in der PD-L1-positiven Population der Anteil dieser Patientinnen und Patienten hoch war (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1). Darüber hinaus fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer. Die in der vorliegenden Datensituation benötigte Auswertung (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) legt der pU für die Cisplatin-Population nicht vor.

Allgemeine Anmerkungen zu Endpunkten zu den Nebenwirkungen

Der pU legt für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [7]. Im Gegensatz zur PD-L1-positiven Population wird für die Cisplatin-Population der Unterschied in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen (Intervention vs. Kontrolle: im Mittel 3,7 Monate vs. 4,3 Monate, im Median 3,0 Monate vs. 4,0 Monate, siehe Tabelle 12) und der daraus resultierende Unterschied in der Nachbeobachtungsdauer für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen als so groß eingestuft, dass in der vorliegenden Datensituation Ereigniszeitanalysen dargestellt werden. Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungsdauern dieser Endpunkte liegen nicht vor.

2.2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte der Cisplatin-Population.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Cisplatin-Population)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Ansatzes ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^d	Schwere UEs ^{d, e}	Abbruch wegen UEs ^f	Immunvermittelte SUEs ^g	Immunvermittelte schwere UEs ^{e, g}	Weitere spezifische UEs
CheckMate 816	N	N	N	– ^h	– ⁱ	H ^j	H ^j	H ^k	– ^l	– ^l	– ^m
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>c. ausgewertet über die Zeit bis zum Ereignis (ereignisfreies Überleben, HR) sowie über das Eintreten des Ereignisses (RR); umfasst die Ereignisse: Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt; gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx); Rezidiv nach geglückter R0-Resektion; Rezidiv bei Patienten ohne Operation; Tod jeglicher Ursache</p> <p>d. gemäß Angabe des pU ohne Ereignisse des PT Progression einer bösartigen Neubildung und des PT Krebschmerzen, die der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zugeordnet sind</p> <p>e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>f. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>g. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt spezifische unerwünschte Ereignisse („select UE“).</p> <p>h. keine geeigneten Daten; siehe Abschnitt 2.2.2.1</p> <p>i. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>j. unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen; siehe nachfolgender Abschnitt</p> <p>k. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch</p> <p>l. keine Auswertungen zu immunvermittelten SUEs und schweren UEs vorhanden</p> <p>m. keine Auswertungen zu UEs vorhanden, die Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Ansatzes (sowohl ereignisfreies Überleben [HR] als auch Eintreten des Ereignisses [RR]) wird jeweils als niedrig bewertet.

Im Gegensatz zur PD-L1-positiven Population wird in der Cisplatin-Population der Unterschied in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen (Intervention vs. Kontrolle: im Mittel 3,7 Monate vs. 4,3 Monate, im Median 3,0 Monate vs. 4,0 Monate) und der daraus resultierende Unterschied in der Nachbeobachtungsdauer für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen als relevant eingestuft: Es war geplant, UEs bis 100 Tage nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung, bis 90 Tage nach der Operation oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis einer optionalen adjuvanten Behandlung, je nachdem, welcher Zeitraum der längste ist, nachzubeobachten. Die Entscheidungen, ob sich eine Operation oder darauffolgend eine adjuvante Behandlung an die neoadjuvante Behandlung anschließen und wie lang die jeweilige Behandlungsphase andauert, werden patientenindividuell im Ermessen der Prüferin / des Prüfers getroffen. Die Nachbeobachtung wird somit durch die Gründe für die Behandlungsentscheidungen gesteuert. Es ist zu vermuten, dass sich die Gründe zwischen den Armen unterscheiden, da sich die Behandlungsentscheidungen unterscheiden. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Grund für eine längere oder kürzere Behandlungsdauer und den Endpunkten SUEs und schwere UEs liegen daher unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs jeweils als hoch bewertet.

Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch als hoch bewertet.

Zu den Endpunkten immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen für die Cisplatin-Population keine Auswertungen vor.

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 %, einer Behandlung mit Cisplatin zu Studienbeginn und hohem Rezidivrisiko (Cisplatin-Population) zum Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die Cisplatin-Population liegen weder Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte noch Ergebnisse zu häufigen UEs vor. Darüber hinaus liegt keine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vor.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Cisplatin Population) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^b HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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 (%)	
CheckMate 816 (Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	66	n. e. 9 (13,6)	70	n. e. 23 (32,9)	0,37 [0,17; 0,79]; 0,008
Morbidität					
Scheitern des kurativen Ansatzes ^d	66	n. e. [19,38; n. b.] 27 (40,9)	70	14,75 [5,29; 24,94] 43 (61,4)	0,54 [0,34; 0,88]; 0,012 RR [95 %-KI]; p-Wert ^e 0,67 [0,47; 0,94]; 0,018
Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt				k. A.	
UE, das eine Operation ausschließt				k. A.	
andere Ereignisse, die eine Operation ausschließen				k. A.	
gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx)				k. A.	
Rezidiv nach geglückter R0-Resektion				k. A.	
Rezidiv bei Patienten ohne Operation				k. A.	
Tod jeglicher Ursache				k. A.	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^f				k. A.	

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Cisplatin Population) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^b HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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 (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	66	0,10 [0,07; 0,16] 63 (95,5)	70	0,10 [0,07; 0,13] 70 (100)	–
SUEs ^g	66	n. e. 20 (30,3)	70	n. e. 17 (24,3)	1,26 [0,66, 2,41; 0,476
schwere UEs ^{g, h}	66	n. e. [3,19; n. b.] 27 (40,9)	70	2,60 [1,61; 3,58] 45 (64,3)	0,57 [0,35; 0,91]; 0,018
Abbruch wegen UEs ⁱ	66	n. e. 10 (15,2)	70	n. e. 10 (14,3)	1,06 [0,44; 2,56]; 0,890
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	66	2,79 [0,49; n. b.] 34 (51,5)	70	n. e. [2,56; n. b.] 30 (42,9)	–
immunvermittelte SUEs				k. A.	
immunvermittelte schwere UEs ^g				k. A.	

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Cisplatin Population) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^b HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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 (%)	
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Es ist unklar, ob bei einem Wechsel auf Carboplatin auch ein Wechsel der Chemotherapiekomponente (auf Paclitaxel) möglich war.</p> <p>c. HR und KI: Cox-Proportional Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert; beim Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Modell mit zusätzlicher Adjustierung bezüglich Ausgangswert</p> <p>d. umfasst die Ereignisse: Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt; gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx); Rezidiv nach geglückter R0-Resektion; Rezidiv bei Patienten ohne Operation; Tod jeglicher Ursache</p> <p>e. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8])</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite: 0 bis 100).</p> <p>g. gemäß Angabe des pU ohne Ereignisse des PT Progression einer bösartigen Neubildung und des PT Krebschmerzen, die der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zugeordnet sind</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>i. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; 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; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Cisplatin-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Morbidität

Scheitern des kurativen Ansatzes

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes über die Zeit bis zum Ereignis (HR) und das Eintreten des Ereignisses (RR) dargestellt. Es sind jeweils die Ereignisse Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt, gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx), Rezidiv nach geglückter R0-Resektion, Rezidiv bei Patienten ohne Operation, Tod jeglicher Ursache umfasst.

Ergebnis

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes zeigt sich für die Zeit bis zum Ereignis (HR) und das Eintreten des Ereignisses (RR) für die Cisplatin-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) liegen für die Cisplatin-Population keine Angaben vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CheckMate 816 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich für die Cisplatin-Population jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Schwere UEs

Für die Endpunkte schwere UEs zeigt sich für die Cisplatin-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs liegen für die Cisplatin-Population keine Angaben vor.

2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es liegen keine Subgruppenanalysen für die Cisplatin-Population vor.

2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich zum Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022 für die Cisplatin-Population für folgende Endpunkte Vorteile von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie:

- Gesamtüberleben
- Scheitern des kurativen Ansatzes
- schwere UEs

Nachteile werden nicht beobachtet. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.

Im Vergleich mit der PD-L1-positiven Population (siehe Abschnitt 2.1) ergeben sich aufgrund fehlender Angaben größere Unsicherheiten bei der Einordnung der Ergebnisse der Cisplatin-Population.

2.3 Zusammenfassung

Die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ändert sich nicht im Vergleich zur Dossierbewertung A23-74 [1].

Die nachfolgende Tabelle 16 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-74 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 16: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

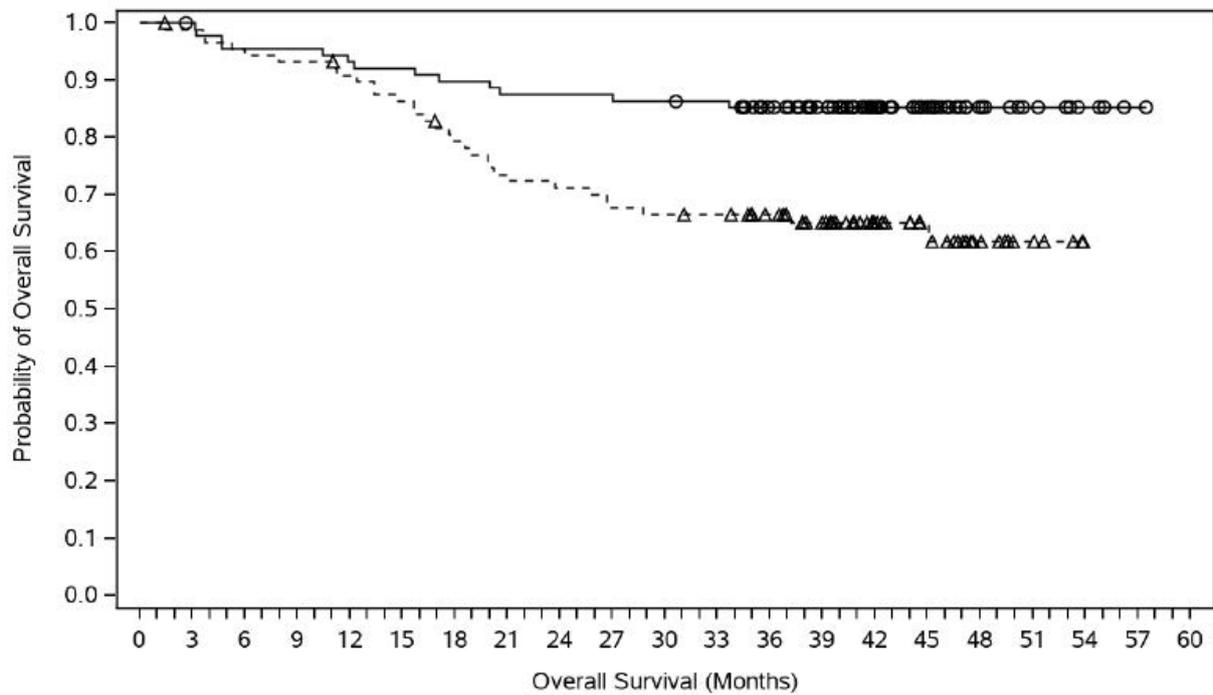
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko	patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) und ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-74_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 15.12.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/977/#dossier>.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1667: Nivolumab im Anwendungsgebiet W: Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko; (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-966); Dossierbewertung; A23-74; Version 1.0, 26.10.2023. 2023: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/977/#beschuesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y et al. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. World J Radiol 2012; 4(4): 128-134. <https://dx.doi.org/10.4329/wjr.v4.i4.128>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 2.2; AWMF-Registernummer: 020-007OL [online]. 2023 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf.
6. Frank Griesinger, Gudrun Absenger, Annalen Bleckmann et al. Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2022 [Zugriff: 15.12.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@pdf-latest?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven (PD-L1-positive Population)



Number of Subjects at Risk

Arm C: Nivo + Chemo

89 88 84 84 82 81 79 77 77 77 76 75 66 56 37 25 13 8 4 1 0

Arm B: Chemo (Concurrent)

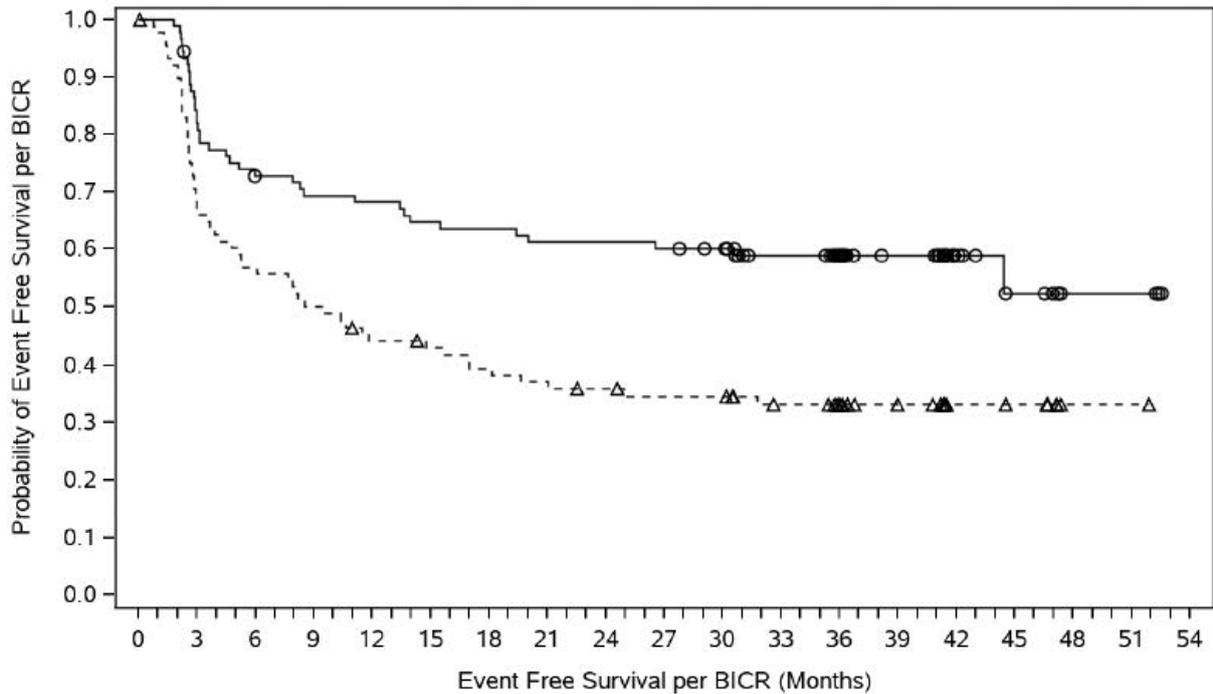
89 87 83 82 79 75 68 62 61 58 57 56 51 42 27 20 10 5 0 0 0

—○— Arm C: Nivo + Chemo (events: 13/89), median and 95% CI: N.A.

--△-- Arm B: Chemo (Concurrent) (events: 31/89), median and 95% CI: N.A. (45.08, N.A.)

Hazard Ratio (Arm C: Nivo + Chemo vs. Arm B: Chemo (Conc.)) and 95% CI: 0.372 (0.194, 0.712),
 p-value: 0.0019

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie CheckMate 816, PD-L1-positive Population)



Number of Subjects at Risk

Arm C: Nivo + Chemo

89 72 63 60 59 56 55 53 53 52 50 42 36 25 12 7 3 3 0

Arm B: Chemo (Concurrent)

89 58 50 44 38 36 33 31 29 27 27 22 18 13 7 6 1 1 0

—○— Arm C: Nivo + Chemo (events: 37/89), median and 95% CI: N.A. (26.55, N.A.)

--△-- Arm B: Chemo (Concurrent) (events: 58/89), median and 95% CI: 9.05 (4.80, 16.95)

Hazard Ratio (Arm C: Nivo + Chemo vs. Arm B: Chemo (Conc.)) and 95% CI: 0.497 (0.329, 0.753),
 p-value: 0.0008

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes
 (Studie CheckMate 816, PD-L1-positive Population)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ergebnisse (SOCs/PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^c (PD-L1-positive Population) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b	platinbasierte Chemotherapie ^c
	N = 88	N = 89
CheckMate 816		
Gesamtrate UEs	85 (96,6)	88 (98,9)
Gastrointestinal Disorders	58 (65,9)	62 (69,7)
Nausea	36 (40,9)	42 (47,2)
Constipation	34 (38,6)	31 (34,8)
Vomiting	11 (12,5)	14 (15,7)
Diarrhoea	10 (11,4)	12 (13,5)
General disorders and administration site conditions	54 (61,4)	52 (58,4)
Malaise	14 (15,9)	15 (16,9)
Asthenia	12 (13,6)	8 (9,0)
Fatigue	12 (13,6)	14 (15,7)
Pain	12 (13,6)	16 (18,0)
Pyrexia	12 (13,6)	11 (12,4)
Blood and Lymphatic System Disorders	43 (48,9)	53 (59,6)
Anaemia	36 (40,9)	38 (42,7)
Neutropenia	9 (10,2)	20 (22,5)
Leukopenia	8 (9,1)	10 (11,2)
Investigations	43 (48,9)	45 (50,6)
Neutrophil count decreased	15 (17,0)	23 (25,8)
White blood cell count decreased	10 (11,4)	13 (14,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	43 (48,9)	47 (52,8)
Cough	13 (14,8)	15 (16,9)
Hiccups	11 (12,5)	16 (18,0)
Metabolism and Nutrition disorders	41 (46,6)	42 (47,2)
Decreased appetite	25 (28,4)	25 (28,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	35 (39,8)	30 (33,7)
Rash	12 (13,6)	4 (4,5)
Alopecia	10 (11,4)	16 (18,0)
Injury, poisoning and procedural complications	28 (31,8)	22 (24,7)
Procedural pain	10 (11,4)	4 (4,5)
Infections and infestations	22 (25,0)	17 (19,1)

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^c (PD-L1-positive Population) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 88	platinbasierte Chemotherapie ^c N = 89
Pneumonia	9 (10,2)	6 (6,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	22 (25,0)	23 (25,8)
Arthralgia	11 (12,5)	4 (4,5)
Nervous system disorders	22 (25,0)	22 (24,7)
Vascular disorders	14 (15,9)	13 (14,6)
Psychiatric disorders	13 (14,8)	18 (20,2)
Insomnia	7 (8,0)	10 (11,2)
Cardiac disorders	10 (11,4)	14 (15,7)

a. pU macht keine Angabe zu Trennwerten, basierend auf den vorliegenden Häufigkeiten wird davon ausgegangen, dass es sich um Ereignisse handelt, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind

b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.

c. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.

d. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 W übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 18: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^c (PD-L1-positive Population)

Studie SOC ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 88	platinbasierte Chemotherapie ^c N = 89
CheckMate 816		
Gesamtrate SUEs	25 (28,4)	22 (24,7)
Infections and infestations	7 (8,0)	6 (6,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (5,7)	3 (3,4)
Blood and Lymphatic System Disorders	2 (2,3)	5 (5,6)
<p>a. pU macht keine Angabe zu Trennwerten, basierend auf den vorliegenden Häufigkeiten wird davon ausgegangen, dass es sich um Ereignisse handelt, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin (mehr) nicht geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>d. MedDRA-Version 25.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 W übernommen</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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^c (PD-L1-positive Population)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 88	platinbasierte Chemotherapie ^c N = 89
CheckMate 816		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	39 (44,3)	60 (67,4)
Investigations	13 (14,8)	16 (18,0)
Neutrophil count decreased	8 (9,1)	14 (15,7)
Blood and Lymphatic System Disorders	11 (12,5)	27 (30,3)
Neutropenia	6 (6,8)	15 (16,9)
Anaemia	3 (3,4)	9 (10,1)
Leukopenia	1 (1,1)	5 (5,6)
Infections and infestations	8 (9,1)	6 (6,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (3,4)	6 (6,7)
Metabolism and nutrition disorders	2 (2,3)	9 (10,1)
<p>a. pU macht keine Angabe zu Trennwerten, basierend auf den vorliegenden Häufigkeiten wird davon ausgegangen, dass es sich um Ereignisse handelt, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>d. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 W übernommen</p> <p>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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^c (PD-L1-positive Population) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 88	platinbasierte Chemotherapie ^c N = 89
CheckMate 816		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	11 (12,5)	14 (15,7)
Investigations	4 (4,5)	4 (4,5)
Neutrophil count decreased	2 (2,3)	3 (3,4)
Blood creatinine increased	1 (1,1)	1 (1,1)
Platelet count decreased	1 (1,1)	0 (0)
Immune system disorders	3 (3,4)	0 (0)
Anaphylactic reaction	3 (3,4)	0 (0)
Infections and infestations	2 (2,3)	2 (2,2)
Pneumonia	1 (1,1)	0 (0)
Sepsis	1 (1,1)	0 (0)
Enterocolitis infectious	0 (0)	1 (1,1)
Herpes zoster	0 (0)	1 (1,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1,1)	0 (0)
Muscular weakness	1 (1,1)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1,1)	0 (0)
Rash	1 (1,1)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0)	5 (5,6)
Neutropenia	0 (0)	5 (5,6)
General disorders and administration site conditions	0 (0)	1 (1,1)
Asthenia	0 (0)	1 (1,1)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0)	1 (1,1)
Decreased appetite	0 (0)	1 (1,1)
Nervous system disorders	0 (0)	2 (2,2)
Neuropathy peripheral	0 (0)	1 (1,1)
Taste disorder	0 (0)	1 (1,1)
Renal and urinary disorders	0 (0)	1 (1,1)
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (1,1)

Tabelle 20: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^c (PD-L1-positive Population) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 88	platinbasierte Chemotherapie ^c N = 89
<p>a. Die Therapie galt als abgebrochen, wenn einer oder mehrere Wirkstoffe eines Regimes abgebrochen wurden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>d. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 W übernommen</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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs

Tabelle 21: Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^c (PD-L1-positive Population)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 88	platinbasierte Chemotherapie ^c N = 89
CheckMate 816		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	49 (55,7)	44 (49,4)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	9 (10,2)	1 (1,1)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	10 (11,4)	13 (14,6)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	10 (11,4)	14 (15,7)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	2 (2,3)	1 (1,1)
SUBJECTS WITH RENAL AES	10 (11,4)	11 (12,4)
SUBJECTS WITH SKIN AES	26 (29,5)	13 (14,6)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION AES	7 (8,0)	4 (4,5)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>d. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 W übernommen</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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Kategorien immunvermittelter SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^c (PD-L1-positive Population)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 88	platinbasierte Chemotherapie ^c N = 89
CheckMate 816		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	7 (8,0)	3 (3,4)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	2 (2,3)	0 (0)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	0 (0)	1 (1,1)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	0 (0)	0 (0)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	1 (1,1)	1 (1,1)
SUBJECTS WITH RENAL AES	2 (2,3)	1 (1,1)
SUBJECTS WITH SKIN AES	1 (1,1)	0 (0)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION AES	1 (1,1)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>d. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 W übernommen</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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Kategorien immunvermittelter schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^c (PD-L1-positive Population)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^b N = 88	platinbasierte Chemotherapie ^c N = 89
CheckMate 816		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	9 (10,2)	5 (5,6)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	2 (2,3)	0 (0)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	1 (1,1)	1 (1,1)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	1 (1,1)	2 (2,2)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	0 (0)	1 (1,1)
SUBJECTS WITH RENAL AES	1 (1,1)	0 (0)
SUBJECTS WITH SKIN AES	3 (3,4)	0 (0)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION AES	3 (3,4)	1 (1,1)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>d. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 W übernommen</p> <p>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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		