



Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. November 2023

Stellungnahme zu zwei Verfahren der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab

(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, neoadjuvant, in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie)

veröffentlicht am 1. November 2023

Vorgangsnummer 2020-08-01-D-966

IQWiG Berichte Nr. 1667

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 - 4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.3.3. Nebenwirkungen
 - 4.4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Nivolumab ist zugelassen mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Subpopulationen ZVT Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von - präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie - simultaner Strahlenchemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung einer patientenindividuellen, platinbasierten, neoadjuvanten Chemotherapie ist eine angemessene ZVT.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 816, eine initial dreiarmlige Studie. Im Dossier werden die zulassungskonformen Pat. mit positiver PD-L1-Expression in der Armen Chemotherapie vs Chemotherapie + Nivolumab ausgewertet. Diese Population besteht aus 178 Pat.
- Die Hinzunahme von Nivolumab führte zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 36 Monaten.
- Die Rate unerwünschter Ereignisse wurden durch Nivolumab nicht signifikant gesteigert.
- Die Zulassungsstudie hat methodische Schwächen:
 - Die Studie war nicht auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ gepowert.
 - Die Ergebnisse der Operation (R0-Rate) sind niedriger als in der deutschen Versorgung.
 - Die Rate von Pat. im Kontrollarm mit Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rezidiv erscheint relativ niedrig.
 - Die Analysen zu Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome sind dürftig.
 - Die Aussagen zugunsten von Nivolumab können nicht auf Pat. übertragen werden, die für eine definitive Strahlenchemotherapie geeignet sind.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Chemotherapie + Nivolumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

Trotz der methodischen Kritikpunkte sind die Ergebnisse von CheckMate 816 beeindruckend und wurden in dieser Ausprägung in diesem Patientenkollektiv bisher nicht erreicht. Bei Pat. mit Indikation zur neoadjuvanten Therapie und mit Expression von PD-L1 $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko gehört die Hinzunahme von Nivolumab (oder zukünftig auch anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren) zum neuen Therapiestandard.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich werden derzeit ungefähr 36.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 21.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Damit ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes mit einem Anteil von rund 14% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 9%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. Mit etwa 16% aller Krebstodesfälle ist es bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.

3. Stand des Wissens

Die neoadjuvante, platinbasierte Kombinationschemotherapie (sog. Induktionstherapie) ist eine der Therapieoptionen beim resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in den klinischen Stadien (UICC8) II, IIIA und IIIB (N2) mit Ausnahme der Pancoast-Tumoren, die mit simultaner Radiochemotherapie vorbehandelt werden [2, 3]. Sie wird mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, präferenziell einem Taxan (alternativ: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin) durchgeführt [4, 5]. Entscheidungskriterien sind das Risiko für eine R1/R2-Resektion, Komorbidität, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.

Grundvoraussetzung der interdisziplinären Diskussion und kritischen Bewertung unter Beteiligung von Thoraxchirurgie und Strahlentherapie ist die Wahrscheinlichkeit des operativen Erreichens einer kompletten Tumorresektion (R0). Sollte hier das Risiko einer R1 oder R2 Resektion hoch sein, soll für diese Pat. die definitive, simultane Radiochemotherapie in ablativer Intensität als definitive Lokalthherapie gewählt werden (mit der Alternative als definitive oder Induktionsbehandlung).

Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika kann diese Ergebnisse verbessern. Daten zum Einsatz von Nivolumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Neoadjuvante Therapie mit Nivolumab bei Pat. mit resezierbarem NSCLC

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ²	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Check-Mate 209-816, Dossier	NSCLC PD-L1 \geq 1%	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	178	2,2 vs 32,6 ⁶ p < 0,0001	9,1 vs n.e. 0,497 ⁷ p=0,0008	n.e. vs n.e. 0,372 p = 0,0019
Check-Mate 209-816 [6]	NSCLC, alle	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	358	2,2 vs 24,0 p < 0,0001	20,8 vs 32,6 0,63 ⁷ p = 0,0052	n.e. vs n.e. 0,57 ⁷ p = 0,008

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.s. – nicht signifikant;

Auf der Basis der Daten wurde Nivolumab in der neoadjuvanten Therapie des NSCLC im März 2022 von der FDA und im Juni 2023 von der EMA zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Therapiestandard. Eine neoadjuvante Chemotherapie soll diese Kriterien erfüllen, entsprechend den auch im Vorfeld dieses Verfahrens zusammengefassten Empfehlungen der Fachgesellschaften:

- **Platinhaltig:** Die systemische platinhaltige Chemotherapie kann mit Cisplatin durchgeführt werden. Wegen der gesteigerten Toxizität von Cisplatin und der Notwendigkeit, Patienten zu Operation zu bringen, favorisieren viele Zentren Carboplatin als Platin-Kombinationspartner. Die patientenindividuelle Entscheidung über die Wahl der Arzneimittel ist abhängig von Allgemeinzustand, Komorbidität, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und den Vorgaben der jeweiligen Standard-setzenden Studien. Aufgrund dieser Kriterien wird in der Versorgung regelhaft auch Carboplatin eingesetzt.
- **Kombinationstherapie:** Die neoadjuvante Therapie wird mit einem Drittgenerationszytostatikum kombiniert: Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin. Die besten Daten (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination) liegen für Taxane (Paclitaxel oder Docetaxel) vor.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-816. 816 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit initial drei Studienarmen:

- Arm A platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab 3 mg / kg KG + Ipilimumab 1 mg / kg KG
- Arm B platinbasierte Chemotherapie
- Arm C platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab 360 mg

Insgesamt wurden 505 Pat. in die Studie aufgenommen. Patienten mit Pancoast-Tumoren wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Arm A wurde frühzeitig geschlossen, nach Rekrutierung von 113 Pat. Die Studie CheckMate 816 wurde als zweiarmlige Studie fortgeführt. Ausgewertet wurden die zeitgleich randomisierten Pat. der Studienarme B und C.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.

Datenschnitte erfolgten im September 2020, Oktober 2021 und Oktober 2021.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

Die Daten des Dossiers fokussieren auf die zulassungsrelevante Population der PD-L1-positiven Pat.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war nicht primärer Endpunkt von CheckMate 816, sondern wurde als patientenrelevanter sekundärer Endpunkt definiert.

Die Hinzunahme von Nivolumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,372; $p = 0,0019$) in der Population der PD-L1-positiven Pat.

In der Analyse der Postprogressionstherapie wurde bei 25 von 43 der rezidierten Pat. im Kontrollarm eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie durchgeführt.

In der Gesamtstudie wurde die Überlebenszeit ebenfalls signifikant verlängert, auch hier war der Median der Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Publikation nicht erreicht (HR 0,57).

4. 3. 2. Morbidität

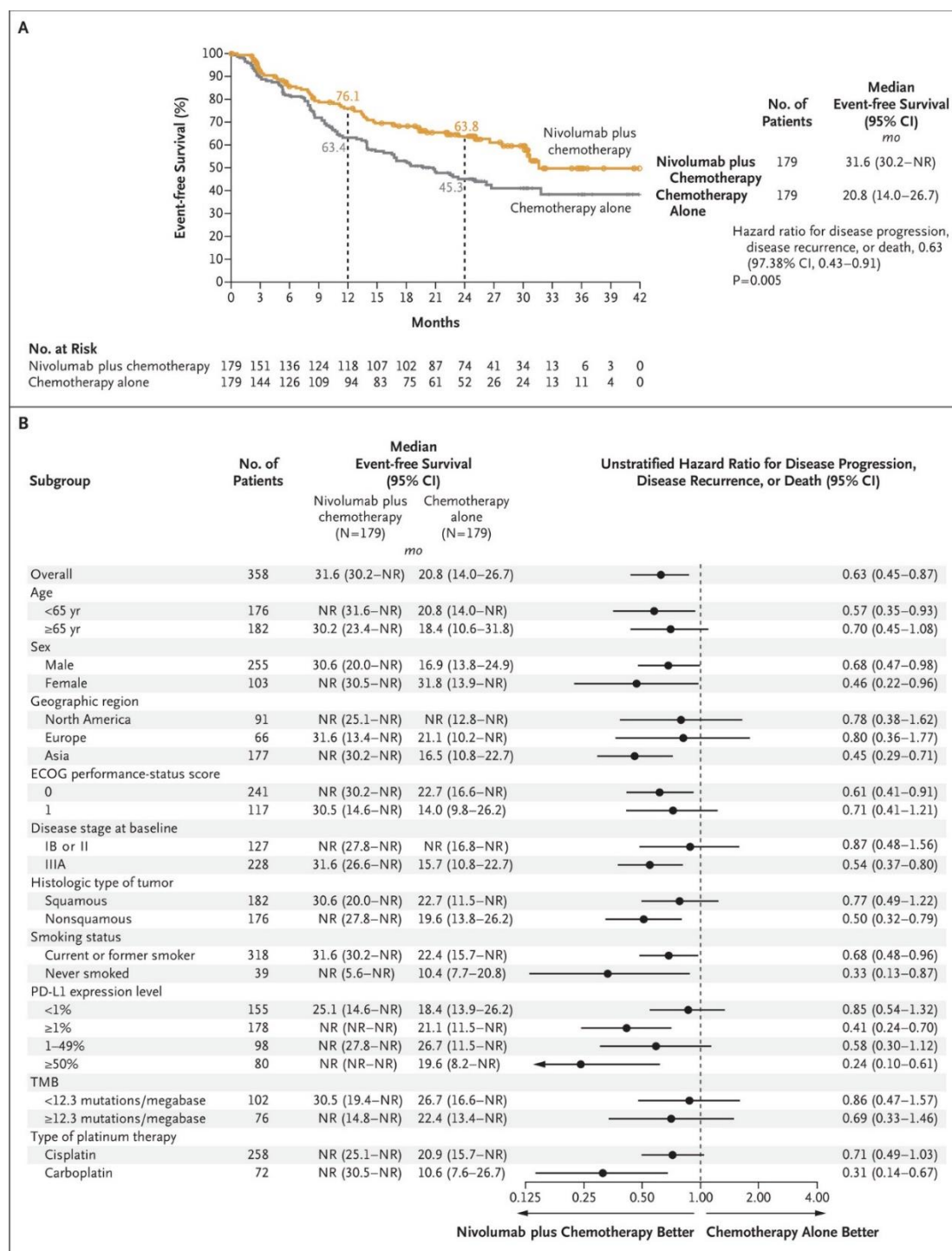
4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben (PFÜ) / Rate pathohistologischer Komplettremissionen (pCR)

Das ereignisfreie Überleben war koprimärer Endpunkt von CheckMate 816. Es wurde im Nivolumab - Arm gegenüber der alleinigen Chemotherapie sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation der PD-L1-positiven Pat. signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,63 in der Gesamtpopulation und von 0,497 bei den PD-L1 positiven Pat. verlängert.

Die Rate pathohistologischer Komplettremissionen wurde in der Gesamtpopulation um den Faktor 10, bei den PD-L1-positiven Pat. um den Faktor 15 gesteigert.

Relevant für die Zulassung von Nivolumab in der neoadjuvanten Therapie war die Analyse der präspezifizierten Parameter, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Ereignisfreies Überleben [6]



In der Gesamtpopulation zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bei Pat. mit Stadium IB und II, PD-L1 Expression <1%, Plattenepithelkarzinom, Alter ≥ 65 Jahre und Cisplatin-Therapie. Die Anzahl der Pat. in den Subgruppen ist z. T. sehr klein.

4. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Zur Analyse von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurde die EQ-5D-3L Visual Analog Skala eingesetzt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch die Hinzunahme von Nivolumab nicht signifikant erhöht. Auch die Rate chirurgischer Komplikationen bei der nachfolgenden Resektion wurde durch Nivolumab nicht gesteigert. Ganz im Gegenteil war die Länge der Operation, die Konversionsrate und der Anteil der Pneumonektomien geringer.

Die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche lag unter Nivolumab bei 10,2%, im Kontrollarm bei 11,4%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschäftigt sich vor allem mit methodischen Aspekten der Studienkonzeption. Kritisiert wird, dass eine Strahlenchemotherapie nicht angeboten wurde. Die Indikation muss viel differenzierter betrachtet werden. Eine definitive Radio-Chemotherapie ist nur bei inoperablen Pat. Standard ist, nicht aber bei operablen Pat. Besonders im Stadium III ist dies differenziert zu betrachten und ist bei funktioneller Operabilität zumindest bis zum single level N2-Befall eine Operation indiziert.

Zusätzlich ändert dieser Kritikpunkt nichts an den Ergebnissen der Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Nivolumab gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei den primär operablen Pat., für die die systemische neoadjuvante Therapie indiziert ist.

Der Bericht wurde ohne fachspezifische Expertise auf dem Gebiet des Lungenkarzinoms und ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [z].

ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab NSCLC neoadjuvant A

6. Kombinationstherapie

Nivolumab wird in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt. Keines der in Kombination eingesetzten Arzneimittel gehört zu den „neuen“ Arzneimitteln, die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bewertet wurden.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Kombination Nivolumab mit platinhaltiger Chemotherapie führte zu einer signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, zu einer bisher in keiner Studie gezeigten, signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit Steigerung der Gesamtüberlebensrate auf 85% nach 36 Monaten und einem stabilen Langzeitplateau. Diese Ergebnisse sind beeindruckend, dennoch gibt es zahlreiche Diskussionspunkte.

Endpunkte

Der Wert der sog. neoadjuvanten oder Induktionstherapie ist seit vielen Jahren Gegenstand der Diskussion in Leitlinien und Tumorkonferenzen. Große randomisierte Studien zur Überlegenheit dieses Ansatzes fehlen.

Die CM 816 ist die erste Studie, die den positiven Effekt der Induktionschemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor hinsichtlich pCR und EFS gezeigt hat. EFS ist ein anerkannter Patientenrelevanter Endpunkt, da das Auftreten von Metastasen das Scheitern eines kurativen Konzeptes bedeutet.

Diese Studie ist die erste in einer Reihe weiterer Studien, die den Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie in der perioperativen Situation überprüfen. Alle bisher bekannten Studien kommen zu demselben Ergebnis einer Steigerung der pCR-Rate, einer signifikanten Verlängerung des EFS und auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, wie aktuell für Pembrolizumab gezeigt wurde [8].

Entscheidender Endpunkt ist die Gesamtüberlebenszeit. Sinnvoll ist es, Studien zur Optimierung der neoadjuvanten Therapie auf den primären Endpunkt „Gesamtüberlebenszeit“ zu orientieren, und auch in der Studienplanung eine auf diesen Endpunkt gerichtete Patientenzahl zu rekrutieren. Ereignisfreies Überleben und die Rate pathohistologischer Komplettremissionen sind interessante Surrogatparameter, aber in dieser Indikation nicht validiert.

Subpopulationen

Der erste Datenschnitt von CheckMate 816 zeigte einen signifikanten Vorteil nur für Pat. mit einer positiven PD-L1-Expression. Patienten mit Pancoast-Tumoren wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Dieser Unterschied wurde in der Zulassung durch die EMA aufgegriffen und die Zulassung auf diese Population begrenzt.

Die Entscheidung ist nachvollziehbar, aber auch problematisch. Wie bereits in der Vergangenheit oft thematisiert, ist die Expression von PD-L1 im Tumorgewebe nicht homogen. Bei diesen Pat. beruht die Beurteilung der PD-L1-Expression auf einer (manchmal sehr) kleinen Biopsie. Es ist durchaus fraglich, ob diese Biopsie repräsentativ für das gesamte Tumorgewebe ist.

In der Konsequenz der EMA-Entscheidung bleibt für die Nutzenbewertung nur ein Kollektiv von 178 Pat., ein relativ kleines Kollektiv für die Bewertung eines neuen Arzneimittels beim NSCLC.

Indikation zur Strahlenchemotherapie

Die Option der Strahlenchemotherapie war in CheckMate 816 nicht gegeben. Insbesondere wurden Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht eingeschlossen. Für diese Pat. ist der Vorteil von Nivolumab nicht gezeigt.

Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die ausschließliche Erhebung von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome mittels des EQ-5-D ist in einer Standard-verändernden Studie nicht ausreichend.

Trotz der hier diskutierten Limitationen sind die Ergebnisse sehr beeindruckend. Bei Pat. mit Indikation zur neoadjuvanten Therapie und mit Expression von PD-L1 gehört die Hinzunahme von Nivolumab (oder zukünftig auch anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren) zum Therapiestandard.

7. Literatur

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
4. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group*: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 383: 1561–1571, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
5. Felip E, Rosell R, Maestre JA et al.: Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 28:3138-3145, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6204](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204)
6. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapie in Resectable Lung Cancer N Engl J Med 386:1973-1985, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. [LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer \(NSCLC\) - Annals of Oncology](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Martin Eichhorn, (Chirurgische Abteilung, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Ludger Hillejan (Lungenkrebszentrum Osnabrück, Klinik für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie, Niels-Stensen-Kliniken, Krankenhaus St. Raphael Ostercappeln), Prof. Dr. Hans Hoffmann (Sektion für Thoraxchirurgie, Klinikum rechts der Isar der TU München), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Benoit Krämer (Lungenzentrum, Helios-Klinik Krefeld), PD Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting) und Prof. Dr. Martin Stuschke (Westdeutsches Tumorzentrum, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen) erarbeitet.