

Nivolumab + Ipilimumab: Zusatznutzen bei Pleuramesotheliom mit nicht epitheloider Tumorphistologie

Erstmals ist eine reine Antikörperkombination als Erstlinientherapie beim nicht resezierbaren malignen Pleuramesotheliom zugelassen. Für Betroffene mit epitheloider Histologie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die monoklonalen Antikörper Nivolumab und Ipilimumab haben bereits mehrere frühe Nutzenbewertungen in verschiedenen onkologischen Anwendungsgebieten durchlaufen. Seit April 2021 ist die Wirkstoffkombination auch für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen zugelassen. Daher hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nun untersucht, ob sie den Betroffenen einen Zusatznutzen bietet.

Der Effekt hängt von einem Subgruppenmerkmal ab, der Tumorphistologie: Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht epitheloiden Mesotheliom gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie aus Pemetrexed und Cis- oder Carboplatin. Für Betroffene mit einem epitheloiden Mesotheliom ist ein Zusatznutzen gegenüber derselben zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Ebenfalls nicht belegt – und zwar unabhängig von der Tumorphistologie – ist ein Zusatznutzen der neuen Kombination gegenüber der Dreierkombination aus Bevacizumab, Cisplatin und Pemetrexed.

Erste Antikörperkombination für die Erstlinientherapie

Das maligne Pleuramesotheliom ist ein aggressiver Tumor des Brustfells (Pleura), der um die Lunge herum wächst und in die umliegenden Gewebe und Organe wie den Herzbeutel und die Lunge eindringen kann. Häufig bildet er auch Metastasen in den örtlichen Lymphknoten. Ausgelöst wird er zumeist durch eine Asbest-Exposition, die Jahrzehnte zurückliegen kann. Die Prognose ist für Frauen besser als für die häufiger betroffenen Männer, und sie hängt zudem von der Tumorphistologie ab: Menschen mit einem epitheloiden Mesotheliom überleben im Mittel länger als solche mit einem nicht epitheloiden Mesotheliom, an dem andere Zelltypen beteiligt sind.

Solange nur eine Seite betroffen ist, kann man die Lungenhälfte einschließlich der Pleura entfernen. Oft wird das Pleuramesotheliom allerdings für eine erfolgreiche Resektion zu spät diagnostiziert. In solchen Fällen wurde bislang häufig eine Strahlentherapie oder eine Kombination aus Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie zur Behandlung eingesetzt.

Seit einigen Jahren deuten Studien darauf hin, dass auch bestimmte monoklonale Antikörper die Lebensspanne verlängern, wenn sie auch das Tumorstadium nicht dauerhaft stoppen können. Mit Nivolumab plus Ipilimumab wurde nun erstmals eine Wirkstoffkombination aus der Substanzklasse der Immuntherapeutika für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren malignen Pleuramesothelioms zugelassen.

Zulassungsstudie deckt nicht alle Therapieoptionen ab

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Laut Leitlinien kommen die Zweierkombinationen

Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin sowie die Dreierkombination Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed in Betracht.

Der Hersteller legt in seinem Dossier Daten aus einer randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie vor, in deren Vergleichsarm lediglich die beiden Zweierkombinationen eingesetzt wurden. Über die Vor- und Nachteile von Nivolumab + Ipilimumab für Patienten, die auch mit Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed hätten behandelt werden können, sind daher keine Aussagen möglich; ein Zusatznutzen gegenüber dieser Dreierkombination ist damit nicht belegt.

Die Tumorhistologie beeinflusst die Effekte

Von den Personen, die an der Zulassungsstudie teilnahmen, hatten 78 Prozent ein epitheloides und 22 Prozent ein nicht epitheloides Pleuramesotheliom. Insgesamt überlebten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Median mit der neuen Wirkstoffkombination etwa vier Monate länger als unter Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie. Allerdings zeigte sich hier – wie auch in einigen weiteren Endpunkten – eine starke Effektmodifikation durch die Tumorhistologie: Während das mediane Gesamtüberleben beim epitheloiden Subtyp im Interventionsarm knapp 19 Monate und im Vergleichsarm gut 16 Monate betrug, ist der Unterschied beim nicht epitheloiden Subtyp mit knapp 17 gegenüber knapp 9 Monaten statistisch signifikant und klinisch relevant: Für den prognostisch nachteiligen Subtyp wurden hier mediane Überlebensspannen in derselben Größenordnung erreicht wie bislang nur für den prognostisch vorteilhaften Subtyp.

Auch in der Kategorie Nebenwirkungen gibt es Effektmodifikationen durch die Tumorhistologie: Bei einem epitheloiden Mesotheliom traten unter der neuen Wirkstoffkombination mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und mehr Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie, während beim nicht epitheloiden Subtyp jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zu beobachten waren. Einige andere Nebenwirkungen traten unabhängig von der Tumorhistologie im Interventionsarm häufiger oder aber seltener auf als im Vergleichsarm.

Entsprechend zweigeteilt fällt das Bewertungsergebnis aus: Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ist ein Zusatznutzen von Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zu einer Kombination aus Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie nicht belegt.

G-BA beschließt über Ausmaß des Zusatznutzens

Die Dossierbewertung ist Teil der frühen Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), die der G-BA verantwortet. Nach Publikation der Dossierbewertung führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch und fasst einen abschließenden Beschluss über das Ausmaß des Zusatznutzens.

Einen Überblick über die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG gibt folgende Kurzfassung. Auf der vom IQWiG herausgegebenen Website [gesundheitsinformation.de](https://www.iqwig.de) finden Sie zudem allgemein verständliche Informationen.

Originalpublikation:

<https://www.iqwig.de/projekte/a21-89.html>