

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	05.11.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab, Nr. 331, A15-27, Version 1.0, 13. Oktober 2015
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den vergangenen Jahrzehnten stieg die Inzidenz des malignen Melanoms (MM) in verschiedenen europäischen Ländern einschließlich Deutschland stark an (1;2).</p> <p>In Deutschland traten im Jahre 2010 je ca. 9600 Neuerkrankungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf (3). Dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von 1,8 % (3).</p> <p>Das MM ist verantwortlich für über 90 % der Sterbefälle durch maligne Hauttumoren in Deutschland (1). Im Jahr 2010 verstarben etwa 1600 Männer und 1100 Frauen an dieser Erkrankung (3). Das Lebenszeitrisiko, an einem MM zu versterben, beträgt in Deutschland 0,3 % für Männer und 0,2 % für Frauen (3).</p> <p>Die kurative Therapie des primären MM ist die komplette operative Entfernung des Tumors (R0) (1). Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten MM stehen neben operativen, radiotherapeutischen und anderen lokalthérapeutischen auch verschiedene systemische medikamentöse Strategien zur Verfügung (1;4). In Deutschland sind in dieser Indikation zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dabrafenib• Dacarbazin• Lomustin• Ipilimumab• Nivolumab• Pembrolizumab• Vemurafenib	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Metaanalyse hat für Ipilimumab ein 3-Jahres-Überleben von 22 % gezeigt (5).</p> <p>Nivolumab wirkt indirekt durch Immunmodulation. Nivolumab ist ein Antikörper gegen den Programmed-Cell-Death-1-Rezeptor (PD-1), welcher auf T-Zellen als „immune checkpoint“ deren Aktivität moduliert (6). Normalerweise führt eine Interaktion von PD-1 mit den Liganden PD-L1 und PD-L2, welche von antigenpräsentierenden Zellen und aber auch Tumorzellen exprimiert werden, zu einer Inhibition der T-Zell-Proliferation und Zytokinsekretion (6). Durch Hemmung der Aktivierung von PD-1 durch Nivolumab wird die T-Zell-Antwort inklusive der Antitumor-Antwort potenziert (6).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Population der Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom wurde in drei Subpopulationen und somit drei Fragestellungen unterteilt und für diese die jeweils geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom G-BA bestimmt (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen und dazugehörige ZVT</p> <table border="1" data-bbox="295 895 1173 1329"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist</td> <td>Vemurafenib</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist</td> <td>Dacarbazin oder Ipilimumab</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>vorbehandelte Patienten</td> <td>patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Einteilung zu.</p>	Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib	2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab	3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	
Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie												
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib												
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab												
3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allerdings entspricht aus Sicht der AkdÄ die gewählte ZVT nicht mehr dem heutigen therapeutischen Standard (1). Für Fragestellung 1 hätten auch Dabrafenib und Ipilimumab als Option eingeschlossen werden müssen (1;5). Für Fragestellung 2 hätte die ZVT Ipilimumab lauten sollen. Dacarbazin ist seit 2012 nicht mehr die Therapie der Wahl bei nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist; die im Februar 2013 veröffentlichte S3-Leitlinie zur Behandlung des Melanoms spiegelt dies bereits wider (1). Die Hauptzulassungsstudie CA209-066 für Nivolumab begann mit der Rekrutierung im Januar 2013 und beendete die Rekrutierung im Februar 2014 (6). Somit wurde hier im Vergleichsarm nicht die adäquate Vergleichstherapie durch den pU gewählt, was die Aussagekraft der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens schmälert.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 13–19, 26–27, 48–51	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Für Fragestellung 1 verwendet der pharmazeutische Unternehmer (pU) einen indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Vemurafenib über den Brückenkomparator Dacarbazin. Diesen indirekten Vergleich schloss das IQWiG nicht in die Bewertung ein, da eine hinreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien nicht gegeben ist. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Für Fragestellung 2 existiert eine direkt vergleichende Zulassungsstudie: CA209-066; diese wurde vom IQWiG eingeschlossen. Es</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handelt sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele Studie der Phase III, in der Nivolumab gegen Dacarbazin bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit BRAF-V600-Wildtyp und nicht resezierbarem Melanom des Stadiums III oder IV geprüft wurde.</p> <p>Zur Fragestellung 3 legt der pU Ergebnisse der Studie CA209-037, einer multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Studie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Arztes vor. Allerdings ist nur eine Teilpopulation dieser Studie für Fragestellung 3 relevant. Laut IQWiG sind die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie CA209-037 wegen der Aufhebung der Randomisierung für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>In die Studie CA209-066 wurden insgesamt 418 Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 62 Jahre im Nivolumab-Arm (NA) und 64 Jahre im Dacarbazin-Arm (DA). Es wurden praktisch nur Patienten in gutem Allgemeinzustand eingeschlossen, also mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score (PS) von 0 oder 1 (d. h. Allgemeinstatus 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich). Die Studie wurde aufgrund von statis-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tisch signifikanten Unterschieden in einer Zwischenauswertung vorzeitig beendet. Aus diesem Grund war die Beobachtungsdauer einiger Patienten zu kurz. Die mediane Beobachtungsdauer war insgesamt kürzer im DA (2,1 Monate) als im NA (5,1 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war ebenfalls unterschiedlich (NA 8,9 Monate vs. DA 6,8 Monate).</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 33–39, 66</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 38, Tab. 17</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG schloss in die Nutzenbewertung für Fragestellung 2 folgende patientenrelevante Endpunkte ein. Gesamtüberleben, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Erhebungsinstrumente QLQ-C30 und EQ-5D VAS) sowie unerwünschte Wirkungen. Die AkdÄ stimmt dem zu.</p> <p>Der Median beim Gesamtüberleben wurde im NA noch nicht erreicht, während er im DA 10,84 Monate betrug. Somit ist Nivolumab Dacarbazin statistisch signifikant überlegen ($p < 0,001$).</p> <p>Für diesen Endpunkt zeigte sich eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht (Interaktionstest: $p = 0,187$) und ECOG-PS (Interaktionstest: $p = 0,087$). Es ergibt sich ein größerer Vorteil für Männer und Patienten mit ECOG-PS 0.</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen laut IQWiG keine verwertbaren Daten vor, da weniger als 70 % der Patienten in den Analysen mit dem gemischten Modell</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 34, Tab. 16	<p>für wiederholte Messungen berücksichtigt wurden. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen fällt auf, dass ein hoher Anteil an erfassten Ereignissen besteht, die im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung anzusehen sind. Bei den vom IQWiG untersuchten naiven Proportionen insgesamt und für die meisten Ereignisse mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen besteht eher ein Vorteil zugunsten von Nivolumab.</p> <p>Aufgrund der geschilderten Problematik reicht dieser Unterschied nicht aus, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu modulieren. Dem Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung der Nebenwirkungen wird zugestimmt.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für die Fragestellungen 1 und 3 liegen keine verwertbaren Daten vor, somit ist ein Zusatznutzen für Patienten mit mutiertem BRAF-V600-Gen oder für vorbehandelte Patienten nicht belegt. Die AkdÄ folgt dieser Bewertung des IQWiG.</p> <p>Für Fragestellung 2 (Patienten ohne Vorbehandlung und ohne mutiertes BRAF-V600-Gen) besteht ein Vorteil für Nivolumab gegenüber der gewählten ZVT Dacarbazin. Daraus ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Allerdings ist aus Sicht der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AkdÄ Dacarbazin nicht der adäquate Komparator. Es müssten Studien mit einem direkten Vergleich mit der ZVT Ipilimumab vorgelegt werden.</p> <p>Die Subgruppenanalyse des IQWiG ergab ein statistisch signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben von Frauen und Männern unter Nivolumab. Das IQWiG leitet daraus eine unterschiedliche Belegstärke für den Zusatznutzen beim Gesamtüberleben ab. Aus Sicht der AkdÄ ist dieser Unterschied jedoch quantitativ gering; darüber hinaus ist dieser Unterschied pathophysiologisch wenig plausibel. Aus Sicht der AkdÄ ist damit dieser Unterschied nicht ausreichend, den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Dacarbazin für Frauen abzuwerten. Hierzu wären weitere Studien mit ausreichender statistischer Power vonnöten.</p> <p>Die AkdÄ folgt somit nur teilweise der Bewertung des IQWiG.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber Dacarbazin für nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist.</p> <p>Die Aussage dieser Nutzenbewertung wird dadurch eingeschränkt, dass Dacarbazin in dieser Fragestellung nicht als Therapie der Wahl anzusehen ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Malignes Melanom - S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. AWMF-Registriernummer: 032-024OL. Version 1.1, Stand: Februar 2013.
2. Kraywinkel K, Bertz J, Laudi A, Wolf U: Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. GBE kompakt 2012; 3 (4).
3. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. 9. Ausgabe, Berlin, 2013.
4. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 50 - Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma. Wien; Stand: März 2015.
5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al.: Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol 2015; 33: 1889-1894.
6. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf. EMA/CHMP/76688/2015 Procedure No. EMEA/H/C/003985/0000. Stand: 23. April 2015.