

Anlage III

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

Datum	7. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab Nr. 338, A15-32, Version 1.0, 12. November 2015
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

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><u>Einleitung</u></p> <p>Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität von Bronchialkarzinomen steigen weltweit noch immer an (1). Im Jahr 2011 wurden in Deutschland 52.717 Fälle von Bronchialkarzinom neu diagnostiziert (Männer: 35.141; Frauen: 17.576). Bronchialkarzinome waren 2011 für 43.944 Todesfälle (Männer: 29.653; Frauen: 14.291) verantwortlich und sind somit die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgten damit den veränderten Rauchgewohnheiten bei beiden Geschlechtern (2).</p> <p>Bronchialkarzinome haben eine ungünstige Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 21 % bei Frauen und 16 % bei Männern (3).</p> <p>Rauchen gilt als der wichtigste Risikofaktor für Bronchialkarzinome und wird für über 80 % der Fälle verantwortlich gemacht (1).</p> <p>Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit 85–90 % aller Fälle das häufigste Bronchialkarzinom (1).</p> <p>Bei Patienten mit NSCLC ohne Mutationen und in gutem Allgemeinzustand ist eine platinbasierte Chemotherapie die medikamentöse Behandlung erster Wahl. Als Mittel zweiter Wahl steht für Patienten mit plattenepithelialer Histologie Docetaxel zur Verfügung. Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, können mit Erlotinib (insbesondere wenn sie eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen) oder Vinorelbin behandelt werden (1;4–6).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit Juli dieses Jahres ist Nivolumab zugelassen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen (7).</p> <p>Ferner besitzt es eine Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen (8).</p> <p>Der humane Immunglobulin G4 monoklonale Antikörper Nivolumab bindet an den Programmed-Death-1(PD-1)-Rezeptor und blockiert dadurch die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Diese werden von aktivierten Immunzellen und von vielen Tumorzellen exprimiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der Effektorfunktionen der T-Zellen. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktion, indem es die Bindung von PD-1 an seine Liganden verhindert (7;9;10).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>									
IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 9	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Population der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie wurde in zwei Subpopulationen unterteilt und für diese die jeweils geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom G-BA festgelegt:</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen und ZVT zu Nivolumab</p> <table border="1" data-bbox="293 903 1167 1246"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist</td> <td>Docetaxel</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist</td> <td>Best supportive care (BSC)</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	ZVT	1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel	2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	Best supportive care (BSC)	
Fragestellung	Indikation	ZVT									
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel									
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	Best supportive care (BSC)									

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- bewer- tung, S. 9 (Tab. 4)	<p>Fragestellung 1: Unter der Annahme, dass es sich bei der chemotherapeutischen Vorbehandlung um eine platinbasierte Behandlung handelt, stimmt die AkdÄ der Auswahl von Docetaxel als ZVT für Fragestellung 1 zu.</p> <p>Fragestellung 2: Die Entscheidung, ob Patienten Docetaxel erhalten können oder nicht, ergibt sich im Wesentlichen durch den Allgemeinzustand. Aus Sicht der AkdÄ ist wünschenswert, dass zukünftig auch Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score (PS) ≥ 2) verstärkt in Studien einbezogen werden. Auch Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Docetaxel geeignet sind, kann eine medikamentöse Behandlung angeboten werden. Als ZVT für diese Fragestellung kommen Erlotinib (insbesondere bei Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation) und Vinorelbin in Frage. Nur für Patienten, die keine medikamentöse Behandlung wünschen, wäre Best Supportive Care (BSC) die geeignete ZVT.</p>	
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung 1 wird die Studie CA209-017 eingeschlossen. Zur Beantwortung der Fragestellung 2 werden vom pharmazeutischen Hersteller (pU) keine Daten vorgelegt. Deshalb wird im Weiteren auf diese Fragestellung nur noch bei der Einschätzung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens eingegangen.</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>Dossier pU, Mo- dul 4B, S. 59–69</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 10–19</p>	<p>Studie CA209-017</p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab mit Docetaxel.</p> <p>Primärer Endpunkt war Gesamtüberleben; sekundäre Endpunkte waren unter anderem objektive Ansprechrare, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie. Die Patienten mussten sich im Krankheitsstadium IIIB oder IV befinden und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG-PS 0 oder 1).</p> <p>Die eingeschlossenen Patienten erhielten in einem parallelen Design Nivolumab (3 mg/kg KG alle zwei Wochen intravenös) oder Docetaxel (75 mg/m² alle drei Wochen intravenös; Prämedikation mit Dexamethason). Während die Dosierung von Nivolumab entsprechend der Fachinformation erfolgte, war bei Docetaxel eine – gemäß Fachinformation nicht vorgesehene – zweimalige Dosisreduktion bei Auftreten von therapiebedingten UE möglich. Da hiervon jedoch nur 9,3 % der verabreichten Dosen betroffen waren, ist gemäß der Einschätzung des IQWiG nicht von einer relevanten Beeinflussung auszugehen. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu.</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>Die Behandlung erfolgte bis zu einem Krankheitsprogress, bis zum Auftreten nicht tolerabler UE oder bis zum Widerruf des Einverständnisses.</p> <p>Die Studiendauer war – beim primären Endpunkt Gesamtüberleben – abhängig vom Eintritt einer vorab definierten Zahl von Todesereignissen. Die Studie wurde nach einer a priori geplanten Zwischenanalyse vorzeitig beendet, da sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gezeigt hatte.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer im Nivolumab-Arm betrug 3,25 Monate, im Docetaxel-Arm 1,41 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 9,30 bzw. 5,98 Monate.</p> <p>Das offene Studiendesign kann akzeptiert werden, da eine tatsächliche Verblindung wegen des unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrums der verwendeten Wirkstoffe (z. B. sehr häufig auftretende Alopezie unter Docetaxel) kaum aufrecht zu erhalten wäre und der zusätzliche Aufwand einer verblindeten Studie (z. B. durch die unterschiedlichen Applikationsintervalle) nicht gerechtfertigt scheint. Allerdings besteht durch das offene Studiendesign ein erhebliches Verzerrungspotenzial (11), insbesondere bei einigen Endpunkten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit.</p> <p>Die Studiendauer ist zur Erfassung der Gesamtmortalität angemessen. Daten zum Langzeitüberleben stehen aktuell noch aus, werden</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>aber für die weitere Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab relevant sein. Auch die EMA fordert, entsprechende Langzeitdaten aus der Studie CA209-017 nachzureichen ((12), S. 80).</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4B, S. 60–61, S. 62–64 (Tab. 4-10)</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 16–17 (Tab. 9)</p>	<p><u>Studienpopulation</u></p> <p>Es wurden insgesamt 272 Patienten in die Behandlungsarme randomisiert (Nivolumab 135; Docetaxel 137). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert, u. a. nach Vorbehandlung mit Paclitaxel. Das mediane Alter der Patienten betrug im Nivolumab-Arm 62 Jahre, im Docetaxel-Arm 64 Jahre. 82,2 % im Nivolumab-Arm waren männlich, im Docetaxel-Arm 70,8 %. Im Nivolumab-Arm wiesen 20,0 % einen ECOG-PS von 0 und 78,5 % von 1 auf (Docetaxel: 27,0 % bzw. 73,0 %). Im Nivolumab-Arm waren 89,6 % und im Docetaxel-Arm 94,2 % aktive oder frühere Raucher.</p> <p>Insgesamt wertete das IQWiG die Gruppen hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika als hinreichend vergleichbar. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu.</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>Durch die Beschränkung auf Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0–1) ist das Kollektiv nicht voll repräsentativ für die allgemeine Versorgungssituation. Der Ausschluss von Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist wissenschaftlich nicht begründet. Wünschenswert wäre, auch Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-PS \geq 2) einzuschließen, da dies typischer für den Versorgungsalltag in dieser Indikation ist.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 20</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 52</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG schließt in seine Bewertung folgende Endpunkte ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Gesamtüberleben • Morbidität: Symptomatik, Gesundheitszustand • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen: schwere UE (CTCAE Grad 3–4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE, spezifische UE (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen) <p>Die AkdÄ stimmt im Wesentlichen der Auswahl der einbezogenen Endpunkte durch das IQWiG zu. Der Endpunkt arzneimittelbezogene UE ist gemäß IQWiG nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar. Aus Sicht der AkdÄ wäre jedoch wünschenswert, auch die arzneimittel-</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>telbezogenen UE (also Nebenwirkungen im engeren Sinn) einzubeziehen. Gerade in einer offenen Studie mag dieser Endpunkt jedoch problematisch sein.</p> <p>Weitere vom pU erhobene Endpunkte wie objektive Ansprechrare, progressionsfreies Überleben oder jegliche UE werden im Weiteren nicht berücksichtigt.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4B, S. 76 (Tab. 4-18)</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24 (Tab. 14), S. 25</p>	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Medianes Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 9,23 Monate (95 % Konfidenzintervall [CI] 7,33–13,27); Docetaxel 6,01 Monate (95 % CI 5,13–7,33) • Hazard Ratio (HR): 0,59 (95 % CI 0,44–0,79), $p < 0,001$ <p>Es liegt ein signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab vor. Bei der Betrachtung der Subgruppen (s. u.) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 75 Jahre / ≥ 75 Jahre). Das IQWiG sieht hier einen Zusatznutzen von Nivolumab bei unter 75-Jährigen, während bei älteren Patienten kein Zusatznutzen bestehe.</p> <p>Die AkdÄ sieht hier für die Gesamtpopulation einen Zusatznutzen (Begründung s. u.).</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt wird vom IQWiG als erheblich eingestuft. Die European Society for Medical</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>Dossier pU, Mo- dul 4B, S. 84– 109, S. 92 (Abb. 5), S. 100 (Abb. 6)</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 26, S. 47–50</p>	<p>Oncology (ESMO) und die American Society of Clinical Oncology (ASCO) haben kürzlich Empfehlungen zur Bewertung des Nutzens onkologischer Arzneimittel gegeben (13;14). Demnach ist die vorliegende Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 3,22 Monaten als klinisch bedeutsam zu werten. Auch die AkdÄ sieht diese Lebensverlängerung als bedeutsam an. Allerdings handelt es sich nach Einschätzung der AkdÄ nicht um eine „erhebliche“, sondern lediglich eine „moderate“ Lebensverlängerung. Die AkdÄ stellt somit einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab fest.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG hinsichtlich der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Hinweis) zu.</p> <p>Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG liegen keine verwertbaren Daten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor. Zwar ist dem IQWiG zuzustimmen, dass der Anteil ausgewerteter Patienten mit unter 70 % bereits zu Studienbeginn zu niedrig war, um verlässliche Aussagen zu treffen. Außerdem besteht gerade bei diesen Endpunkten teilweise ein erhebliches Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign. Angesichts der vorliegenden, wenngleich nur eingeschränkt verwertbaren Daten ist je-</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>Dossier pU, Modul 4B, S. 113 (Tab. 4-40)</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24 (Tab. 14), S. 32–33 (Tab. 17)</p>	<p>doch unwahrscheinlich, dass für diesen Parameter eine Unterlegenheit von Nivolumab gegenüber Docetaxel vorliegt. Aus Sicht der AkdÄ liegt hier ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)</p> <p>Patienten mit Ereignis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 43,5 %; Docetaxel 72,1 % <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 9,56 (95 % CI 4,70 – n. a.); Docetaxel 0,33 (95 % CI 0,26–0,92); (n. a. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht) <p>Hazard Ratio: 0,25 (0,17–0,36), $p < 0,001$</p> <p>Es liegt ein signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab und somit ein Zusatznutzen vor. Anders als das IQWiG (erheblich) schätzt die AkdÄ das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein, da trotz relevanter Reduktion auch unter Nivolumab schwere UE in nennenswertem Ausmaß auftreten. Da die Nebenwirkungsprofile (und damit die UE-Profile) unter Nivolumab und Docetaxel unterschiedlich sind und möglicherweise auch die zeitliche Dynamik ihres Auftretens,</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>IQWiG Dossierbewertung, S. 27, 51; Anhang B, S. 75 (Tab. 24)</p> <p>IQWiG Dossierbewertung Anhang B, S. 75 (Tab. 24)</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 113 (Tab. 4-40)</p>	<p>wäre eine längere Beobachtungszeit wünschenswert. Wegen des offenen Studiendesigns schätzt die AkdÄ die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wie das IQWiG als Anhaltspunkt ein.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>Das IQWiG sieht die Ergebnisse zu SUE wegen des hohen Anteils von Ereignissen, die einen Progress der Grunderkrankung darstellen, als nicht verwertbar an. Aus Sicht der AkdÄ ist es nicht zulässig, diese Daten komplett außer Acht zu lassen. Einige der dokumentierten Ereignisse sind als therapieassoziiert zu werten. So wurden z. B. 10,1 % schwerwiegende febrile Neutropenien unter Docetaxel beobachtet, unter Nivolumab 0 %. Dies ist ein bedeutsamer Unterschied, der nicht auf einen Progress des NSCLC zurückgeführt werden kann. Aus Sicht der AkdÄ liegt hier ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p>Therapieabbruch wegen UE</p> <p>Patienten mit Ereignis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 10,7 %; Docetaxel 20,2 % <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate):</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>IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 24 (Tab. 14), S. 32–33 (Tab. 17)</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 27, 52</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab: n. a. (95 % CI n. a. – n. a.); Docetaxel: n. a. (95 % CI 6,83 – n. a.); (n. a. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht) <p>Hazard Ratio: 0,31 (95 % CI 0,16–0,62), p < 0,001</p> <p>Es liegt eine signifikante Überlegenheit von Nivolumab vor. Die AkdÄ schätzt den Zusatznutzen aus den gleichen Gründen, wie bei „schwere UE“ ausgeführt, als beträchtlich ein, während das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen konstatiert. Auch für diesen Endpunkt wäre eine längere Beobachtungsdauer wünschenswert. Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens stimmt die AkdÄ mit dem IQWiG überein (Anhaltspunkt).</p> <p>Spezifische UE</p> <p>Aus methodischen Gründen hat das IQWiG diese Daten nur qualitativ ausgewertet. Trotz der kürzeren Beobachtungsdauer unter Docetaxel waren deutlich mehr Ereignisse zu beobachten als unter Nivolumab, für das insgesamt nur wenige spezifische UE beobachtet wurden.</p> <p>Das IQWiG stellt hier für „spezifische UE: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab fest, während es für „spezifische UE: Myalgie,</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>periphere Neuropathie und Alopezie“ einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden feststellt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung grundsätzlich zu. Allerdings werden klinisch bedeutsame UE wie z. B. Pneumonitis nicht in die Bewertung einbezogen. Gemäß EPAR wurden in der Studie CA209-017 sechs, in der Studie CA209-063 acht Fälle von Pneumonitis/interstitieller Lungenerkrankung im Zusammenhang mit Nivolumab berichtet, von denen 13 als arzneimittelbezogen eingeschätzt wurden ((12), S. 103). In einer gepoolten Analyse der beiden Studien entspricht dies einer Inzidenz von Pneumonitis/interstitieller Lungenerkrankung von 5,2 % (13/248) unter Nivolumab ((12), S. 90). In der Phase-1-Studie MDX1106-03 trat Pneumonitis bei 3 von 37 Patienten auf. In der Docetaxel-kontrollierten Studie CA209-017 traten fünf Fälle von Pneumonitis sowie ein Fall von Lungeninfiltrat im Nivolumab-Arm auf. Demgegenüber steht ein Fall von interstitieller Lungenerkrankung unter Docetaxel ((15), Tabelle 9). In der Studie CA209-063 ((16), S. 23) wird über einen Todesfall bei interstitieller Lungenerkrankung im Zusammenhang mit Nivolumab berichtet.</p> <p>Im EPAR wird darauf hingewiesen, dass die Datenbasis für die Bestimmung seltener und immunvermittelter Nebenwirkungen unzureichend ist ((12), S. 104). Anhand der vorliegenden Daten ist nicht auszuschließen, dass unter einer Behandlung mit Nivolumab mehr Fälle von Pneumonitis auftreten. Bei insgesamt geringer Fallzahl an schweren spezifischen UE unter Therapie mit Nivolumab sind aus</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)
	Sicht der AkdÄ weitere Daten (längere Beobachtungsdauer, größeres Patientenkollektiv) für eine abschließende Bewertung erforderlich.	
Dossier pU, Modul 4B, S. 117–275 IQWiG Dossier- bewertung. S. 28–30	<p>Subgruppen</p> <p>Der pU legt Daten zu verschiedenen, <i>a priori</i> definierten Subgruppen vor.</p> <p>Das IQWiG stellt u. a. für den Endpunkt Gesamtmortalität einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 75 Jahre / ≥ 75 Jahre) fest. Im Gegensatz zu älteren Patienten liegt für Patienten < 75 Jahre ein signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab vor.</p> <p>Das IQWiG leitet hieraus für den Endpunkt Gesamtmortalität einen Zusatznutzen für Nivolumab bei Patienten unter 75 Jahren ab, während es bei älteren Patienten keinen Zusatznutzen sieht. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung nicht zu, da die Fallzahlen in den Gruppen der ≥ 75-Jährigen mit 11 bzw. 18 Patienten niedrig sind und das Ergebnis auf Zufall beruhen könnte. Ferner ist dieses Ergebnis aus Sicht der AkdÄ nicht plausibel, da insbesondere keine kontinuierliche Abhängigkeit der HR in der dreistufigen Altersgruppierung (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre) besteht.</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)
	Nach Ansicht der AkdÄ sollte die Gesamtpopulation unabhängig vom Alter betrachtet werden.	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Aus den vorgelegten Daten lässt sich ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel ableiten. Zu bedenken ist allerdings, dass verlässliche Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht in ausreichendem Umfang vorliegen. Ferner ist die Datenlage zur langfristigen Sicherheit und zum Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und unerwünschten Ereignissen unzureichend ((12), S. 104). Somit fehlen zum gegenwärtigen Zeitpunkt wichtige Informationen für die umfassende Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Die Subgruppenbildung des IQWiG nach Alter hält die AkdÄ nicht für sinnvoll.</p> <p>Während das IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtmortalität als „erheblich“ einstuft, sieht die AkdÄ die</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>Überlebensverlängerung (im Median um 3,22 Monate) durch Nivolumab nach der aktuellen Datenlage lediglich als moderat und den Zusatznutzen für diesen Endpunkt entsprechend als beträchtlich an. Sollten zukünftig überzeugende Daten zum Langzeitüberleben vorgelegt werden, wäre ein Hochstufen des Zusatznutzens nach erneuter Bewertung denkbar.</p> <p>Für die Endpunkte schwere UE und Therapieabbruch wegen UE sieht das IQWiG ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen. Aus Sicht der AkdÄ kann jedoch nicht von einer „weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ ((17), Tab. 12, S. 187) gesprochen werden, sodass nach Einschätzung der AkdÄ auch für diese Endpunkte der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen ist.</p> <p>Die AkdÄ weist auf die durch die Selektion der eingeschlossenen Patienten begrenzte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG-PS \geq 2) hin.</p> <p>Insgesamt sieht die AkdÄ einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel bei Patienten in gutem oder nur gering eingeschränktem Allgemeinzustand mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie. Da verlässliche Daten zu relevanten Endpunkten (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Langzeitüberleben) nicht vorliegen, sollte der Beschluss des G-BA auf zwei Jahre befristet und die entsprechenden Daten nachgefordert werden.</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>Fragestellung 2</p> <p>Bei fehlenden Daten zu dieser Fragestellung liegt kein Anhalt für einen Zusatznutzen von Nivolumab vor.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ weicht bei Fragestellung 1 hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens von der Einschätzung des IQWiG ab und sieht lediglich einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgt die AkdÄ dem IQWiG (Hinweis).</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass keine ausreichenden Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Lebensqualität sowie zum Langzeitüberleben vorliegen und somit eine umfassende Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre. Für die Neubewertung sollten die genannten ausstehenden Daten erhoben werden.</p> <p>Bei Fragestellung 2 schließt sich die AkdÄ der Meinung des IQWiG an und sieht ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii27-iii39.
2. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html. Zuletzt geprüft: 26. November 2015.
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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2015.
5. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 53 - Nivolumab (Nivolumab BMS®) for the second-line therapy of metastatic squamous non-small cell lung cancer. Wien; Stand: August 2015.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) NCCN Guidelines for Patients - Non-Small Cell Lung Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp>. Fort Washington, Version 2.2016, Stand: 23. November. 2015.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juli 2015.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Oktober 2015.
9. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012; 12: 252-264.
10. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA: Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. Ther Adv Med Oncol 2015; 7: 85-96.
11. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.

12. European Medicines Agency (EMA): Nivolumab BMS - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/003840/0000, Doc.Ref.: EMA/CHMP/392114/2015. London, 21. Mai 2015.
13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547-1573.
14. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE et al.: American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1277-1280.
15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Supplementary Appendix: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.
16. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D et al.: Supplementary appendix: Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 257-265.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.2: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. Köln, 22. April. 2015.