

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22.08.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (nicht-plattenepitheliales NSCLC), Nr. 416, A16-25, Version: 1.0, Stand: 28. Juli 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 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>Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom war 2012 bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland sowie die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen (1). Lungenkarzinome waren 2014 insgesamt für 45.049 Todesfälle verantwortlich und somit die dritthäufigste Krebstodesursache (2). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgten damit den veränderten Rauchgewohnheiten der Geschlechter (3). Lungen- oder Bronchialkarzinome haben eine insgesamt 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 ist für über 80 % der Fälle verantwortlich (3). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit 85–90 % der häufigste histologische Subtyp (4).</p> <p>Bei Patienten mit NSCLC ohne genetische Aberrationen und in gutem Allgemeinzustand ist eine platinbasierte Chemotherapie die medikamentöse Behandlung erster Wahl. Als Zweitlinientherapie stehen je nach Histologie und molekulargenetischen Faktoren sowie abhängig von dem Krankheitsverlauf, dem Allgemeinzustand und den Begleiterkrankungen weitere Wirkstoffe zur Verfügung (Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib) (4–7).</p> <p>Der humane Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonale Antikörper Nivolumab bindet an den Programmed-Death-1(PD-1)-Rezeptor. Dadurch</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 gehemmt. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit überschießende Immunreaktionen zu unterbinden. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, indem die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation und die Zytokinausschüttung und somit die Immunantwort hemmt. Nivolumab hemmt diesen Regulationsweg und potenziert damit die Tumorabwehrreaktion der T-Zellen (8).</p> <p>Nivolumab (Opdivo®) wurde erstmalig im Juni 2015 als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms zugelassen (9;10).</p> <p>Im Oktober 2015 wurde es darüber hinaus zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten <u>nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie</u> nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen zugelassen (11).</p> <p>Im April 2016 wurde die Zulassung von Nivolumab mit der Indikation zur Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie erweitert (12). Gleichzeitig wurde in der Indikation NSCLC die Einschränkung „mit plattenepithelialer Histologie“ entfernt.</p> <p>Die aktuelle Indikation, die letztmalig zum 11.05.2016 angepasst wurde, lautet:</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms• zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Che-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>motherapie bei Erwachsenen</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie (13). <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Nivolumab in der Indikation des <u>lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit nicht-plattenepithelialer Histologie</u> nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen beurteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 3	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie.</p> <p>Die Population der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie wurde in zwei Subpopulationen und somit zwei Fragestellungen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie • Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist. <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Nivolumab setzte das IQWiG voraus, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befanden (Stadieneinteilung nach der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/Union for International Cancer Control (UICC)), und keine Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 4	<p>beziehungsweise Radiochemotherapie aufwiesen. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Behandlung palliativ erfolgte und die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten.</p> <p>Für die Fragestellung 1 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) geeignet sind) wurden vom IQWiG Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1 und gegebenenfalls 2 als relevant angesehen und für die Fragestellung 2 (Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind) Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2.</p>							
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Für beide Fragestellungen wurde die jeweils geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmt (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen und dazugehörige ZVT</p> <table border="1" data-bbox="277 1102 1245 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1102 396 1161">Fragestellung</th> <th data-bbox="396 1102 680 1161">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="680 1102 1245 1161">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1161 396 1396">1</td> <td data-bbox="396 1161 680 1396">Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie</td> <td data-bbox="680 1161 1245 1396"> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed oder • Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder • Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation) </td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed oder • Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder • Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation) 	
Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie						
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed oder • Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder • Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation) 						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<table border="1" data-bbox="277 528 1245 786"> <tr> <td data-bbox="277 528 394 786">2</td> <td data-bbox="394 528 678 786">Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="678 528 1245 786">Best supportive care (BSC)</td> </tr> </table> <p data-bbox="277 807 1245 938">Als Best Supportive Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p data-bbox="277 959 488 991">Fragestellung 1</p> <p data-bbox="277 1011 1245 1177">Die festgelegte ZVT Docetaxel oder Pemetrexed entspricht dem klinischen Standard für platinbasiert vorbehandelte Patienten, bei denen eine TKI-Therapie mit Erlotinib, Gefitinib oder Crizotinib nicht oder nicht mehr in Frage kommt. Des Weiteren ist die festgelegte ZVT in guter Übereinstimmung mit derzeitigen Leitlinienempfehlungen (4–6).</p> <p data-bbox="277 1198 1088 1230">Die AkdÄ stimmt der Auswahl von Docetaxel durch den pU zu.</p> <p data-bbox="277 1251 495 1283">Fragestellung 2</p> <p data-bbox="277 1303 1245 1390">Der festgelegten ZVT BSC für platinbasiert vorbehandelte Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib oder Crizotinib nicht angezeigt ist, wird von der AkdÄ ebenfalls zugestimmt.</p>	2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist	Best supportive care (BSC)	
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist	Best supportive care (BSC)			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 4C, S. 69</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24</p> <p>Dossier pU, Modul 4C, S. 69–71</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 12</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt im Dossier zur Nutzenbewertung fünf Studien vor, zieht aber ausschließlich die Daten aus der CA209-057-Studie heran (14).</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in der Dossierbewertung ausschließlich die Daten aus der CA209-057-Studie.</p> <p>Bei der CA209-057-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie an 106 Zentren in 22 Ländern. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IIIB oder IV gemäß IASLC nach vorheriger Chemotherapie oder Resektion, die unter einer platinbasierten Therapie eine Progression oder einen Rückfall erlitten haben. Weiteres Einschlusskriterium war der ECOG-PS von 0 oder 1. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der vorherigen Erhaltungstherapie (ja vs. nein) und der Therapielinie (Zweitlinie vs. Drittlinie) auf zwei Studienarmen: Nivolumab (n = 292, Dosierung: 3 mg/kg Körpergewicht (KG) alle zwei Wochen, mittleres Alter 61 Jahre) und Docetaxel (n = 290, Dosierung 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle drei Wochen, mittleres Alter 62 Jahre) (14;15).</p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zur Progression (im Nivolumab-Arm darüber hinaus als Extension der Studie), bis zu inakzeptabler Toxizität, bis zum Studienabbruch oder bis zum Studienende. Die Studiendauer war ereig-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Dossier pU, Modul 4C, S. 62	<p>nisgesteuert bis zum Auftreten von 442 Todesfällen insgesamt mit einer geplanten Interimsanalyse nach 380 Todesfällen. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (18.03.2015) wurden die prädefinierten Abbruchkriterien erfüllt und die Studie wurde vorzeitig auf Empfehlung des unabhängigen Datenkontrollkomitees beendet, da die formale Interimsanalyse bei 380 Todesfällen die Überlegenheit von Nivolumab hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigte.</p> <p>Nach dem Ergebnis der geplanten Interimsanalyse bestand die Möglichkeit des Wechsels auf eine Nivolumab-Therapie der Studie.</p> <p>Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die objektive Ansprechrage, das progressionsfreie Überleben, die Symptomatik, der Gesundheitszustand, die Lebensqualität und die Sicherheit der Therapie.</p> <p>Retrospektiv wurde anhand vor Studienbeginn prospektiv entnommener Spezimen die PD-L1-Expression bestimmt.</p> <p>Die mediane bzw. mittlere Behandlungsdauer mit Nivolumab betrug 2,6 bzw. 5,7 Monate (< 0,1–24,0) und mit Docetaxel 2,3 bzw. 3,3 Monate (< 0,1–15,9). Die mediane bzw. mittlere Beobachtungsdauer betrug für Nivolumab 12,2 bzw. 11,5 Monate (0,2–25,3) und für Docetaxel 9,8 bzw. 10,5 Monate (0,3–26,4).</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Dossier pU, Modul 4C, S. 352 IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 39 f.	<p>nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, legte der pU keine Daten vor. Das IQWiG folgte nicht der Argumentation des pU, dass der in der Fragestellung 1 beobachtete Vorteil von Nivolumab auf die Patienten übertragbar sei, für die Docetaxel nicht angezeigt ist. Daher lagen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei diesen Patienten vor.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Vorgehensweise des IQWiG zu.</p>	
	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>In der Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC vorwiegend im Stadium IV (Nivolumab-Arm 93,2 %, Docetaxel-Arm 91,7 %) eingeschlossen, die einen Tumorprogress oder einen Rückfall nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie erlitten haben. Zum Einschluss in die Studie mussten sie einen ECOG-PS von 0 oder 1 (d. h. Allgemeinzustand 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) aufweisen. Wie bereits mehrfach von der AkdÄ kritisiert, entspricht es nicht der klinischen Realität, nur Patienten in gutem Allgemeinzustand in onkologische Studien einzubeziehen. NSCLC-Patienten im Stadium IV (Fernmetastasen) und mit platinhaltiger Vorbehandlung weisen nach klinischer Erfahrung in der Regel einen schlechteren Allgemeinzustand auf. Die Patienten in der Studie waren zudem im Mittel 60,9 bzw. 62,3 Jahre alt. Das mittlere Erkrankungsalter für NSCLC lag 2012 jedoch im epidemiologi-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4C, S. 72 f. IQWiG Dossier- bewertung, S. 17</p>	<p>schen Schnitt deutlich höher (Männer 70 Jahre, Frauen 69 Jahre) (1).</p> <p>Die Startdosis in der Studie entsprach in beiden Armen der Fachinformation. Im Docetaxel-Arm erfolgte laut Protokoll bei schwerer Toxizität (u. a. Neutropenie mit einer Anzahl der neutrophilen Granulozyten von < 500 Zellen/µl trotz der Gabe vom Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF)) eine zweistufige Dosisreduktion auf 55 mg/m² KOF bzw. dann auf 37,5 mg/m² KOF. Ein solches Vorgehen ist zwar in der Fachinformation, in der nur eine einmalige Reduktion auf 60 mg/m² KOF empfohlen wird, nicht vorgegeben. Aus Sicht der AkdÄ wird es aber nicht als unangemessen bewertet. Die Dosisreduktion erfolge bei 26 % der Patienten im Docetaxel-Arm. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass dies für die Bewertung nicht relevant ist.</p> <p>Bei den eingeschlossenen Patienten bestand insgesamt eine Imbalance hinsichtlich des ECOG-PS, des PD-L1-Status und des Translokationsstatus der anaplastischen Lymphoma-Kinase (ALK). So hatten 31 % der eingeschlossenen Patienten einen ECOG-PS 0 und 69 % einen ECOG-PS 1, 31 % waren PD-L1-positiv (5 %-Grenzwert) und 47 % PD-L1-negativ (bei 22 % war der PD-L1-Status unklar), 4 % waren ALK-positiv und 42 % ALK-negativ (55 % mit einem unbekanntem ALK-Status).</p> <p>Die Kalkulation der Fallzahl ist aus Sicht der AkdÄ intransparent und nicht nachvollziehbar, da nicht erkennbar ist, welcher Überlebensunterschied als relevant prädefiniert wurde. Des Weiteren ist die Nachbeobachtungszeit zur Beurteilung der Langzeitüberlebensrate sowie der Kinetik der Überlebenseffekte zu kurz.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 20 f.	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Das IQWiG schließt folgende Endpunkte in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Gesamtüberleben • Morbidität: Symptomatik gemessen über die Symptomfragen des Fragebogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS); Gesundheitszustand gemessen über die visuelle Skala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D); • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE); schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3–4); spezifische UE: Alopezie; Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4). <p>Die AkdÄ stimmt dieser Auswahl zu. Anders als das IQWiG sieht die AkdÄ die Operationalisierung der Endpunktgruppe Nebenwirkungen. Die Operationalisierung der Sicherheitsdaten durch den pU erfolgte als „Verträglichkeit“ mittels der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese Operationalisierung wurde vom IQWiG übernommen. Diese Methodologie ist jedoch inadäquat für die Bewertung der Sicherheit in klinischen Studien, vor allem für Wirkstoffe, welche auf-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>grund ihres Wirkmechanismus viele Nebenwirkungen erst später entfalten (z. B. immunvermittelte Nebenwirkungen bei Nivolumab). Vielmehr wäre hier eine „competing risks“ Methodologie unter Mitanalyse der kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen zu fordern (16).</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Es lagen keine verwertbaren Daten vor.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4C, S. 82 f. IQWiG Dossier- bewertung, S. 21 f.</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p><u>Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> a) Datenschnitt vom 18.03.2015 Mediane Überlebenszeit (Monate (95 % Konfidenzintervall, CI)): Nivolumab: 12,19 (9,66–14,98), Docetaxel: 9,36 (8,05–10,68), Hazard Ratio (HR) 0,73 (95 % CI 0,60–0,89), p = 0,002. b) Datenschnitt vom 01.07.2015 Mediane Überlebenszeit (Monate (95 % CI)): Nivolumab: 12,21 (9,66–15,08), 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Dossier pU, Modul 4C, S. 95	<p>Docetaxel: 9,36 (8,05–10,68), HR 0,72 (95 % CI 0,60–0,88), p = 0,001.</p> <ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrate (vom IQWiG nicht eingeschlossen): Datenschnitt vom 18.03.2015 Nivolumab vs. Docetaxel: 19,2 % vs. 12,4 %; Odds Ratio (OR) 1,68 (95 % CI 1,07–2,64), p = 0,0246 Progressionsfreies Überleben (vom IQWiG nicht eingeschlossen): Kein signifikanter Unterschied. <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich zu beiden Datenschnitten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nivolumab. Aus Sicht der AkdÄ wird nur der Datenschnitt vom 18.03.2015 als bewertungsrelevant eingestuft, da anschließend ein Cross-over aus dem Docetaxel-Arm in den Nivolumab-Arm möglich war. Zum Zeitpunkt dieser Datenanalyse befand sich kein einziger Patient mehr im Docetaxel-Arm, während im Nivolumab-Arm noch 15 % der randomisierten Population die Therapie fortführten (15).</p> <p>Die HR für das Gesamtüberleben beträgt im Gesamtkollektiv beim ersten Datenschnitt 0,73 (95 % CI 0,60–0,89; p = 0,002). Das mediane Gesamtüberleben im Nivolumab-Arm ist mit 12,19 vs. 9,36 Monaten um 2,83 Monate verlängert.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Überlebenskurven (Kaplan-Meier-Kurven) beider Behandlungsarme zeigen in den ersten Monaten eine initial höhere Mortalität im Nivolumab-Arm und kreuzen sich nach circa sechs Monaten. Dieses wurde bereits von anderen Autoren kritisiert (17).</p> <p>Da die Überlebenskurven jedoch in den ersten sechs Monaten deckungsgleich bzw. kaum different verlaufen und nach sechs Monaten eine deutliche Trennung zugunsten von Nivolumab erfolgt, ist dies aus Sicht der AkdÄ für die Interpretation der HR nicht bewertungsrelevant. Die Überlebensrate zum Zeitpunkt 12 Monate beträgt bereits 51 % vs. 39 % zugunsten von Nivolumab.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ ist die Lebensverlängerung von 2,83 Monaten im Nivolumab-Arm im Vergleich zum Docataxel-Arm moderat und nicht erheblich, da sie nach den Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zur Bewertung onkologischer Arzneimittel beim nicht-plattenepithelialen NSCLC als nicht klinisch bedeutsam eingeschätzt wird (18).</p> <p><u>Morbidität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatik (LCSS) Keine verwertbaren Daten. • Gesundheitszustand VAS-EQ-5D Keine verwertbaren Daten. 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Keine verwertbaren Daten. Fragestellung 2 Es lagen keine verwertbaren Daten vor.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4C, S. 134 f. IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 26 f.</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u> Fragestellung 1 Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE zieht das IQWiG Auswertungen unter Ausschluss von Progressionsereignissen heran. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediane Zeit bis zum ersten SUE (Monate (95 % CI)): <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 11,96 (8,02–19,02), Docetaxel: 6,05 (4,99–8,80), HR 0,78 (95 % CI 0,61–1,00), p = 0,0489. • Rate an Patienten mit SUE <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab: 46,0 %, Docetaxel: 50,7 %. 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 25	<p><u>Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediane Zeit bis zum ersten schweren UE (Monate (95 % CI)): Nivolumab: 6,21 (3,88–12,29), Docetaxel: 0,66 (0,39–1,25), HR 0,43 (95 % CI 0,35–0,53), $p < 0,0001$. <p><u>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE (Monate (95 % CI)): Nivolumab: nicht erreicht (n. e.), 36 (12,5 %) Patienten mit Ereignis, Docetaxel: 15,70 (8,97–n. e.), HR 0,47 (95 % CI 0,31–0,73), $p = 0,0005$. <p><u>Alopezie</u></p> <p>Nivolumab vs. Docetaxel: 3,8 % vs. 26,1 %; relatives Risiko (RR) 0,15 (95 % CI 0,08–0,27), $p < 0,001$</p> <p><u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3–4)</u></p> <p>Nivolumab vs. Docetaxel: 4,2 % vs. 42,5 %; RR 0,10 (95 % CI 0,06–0,17), $p < 0,001$</p> <p>Schwerwiegende (SUE) und schwere (CTCAE Grad ≥ 3) Nebenwirkungen und auch Therapieabbrüche aufgrund von UE waren im Docetaxel-Arm</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>signifikant häufiger als im Nivolumab-Arm. Dies deutet auf eine höhere Sicherheit bzw. einen geringeren Schaden der Nivolumab-Behandlung hin. Aus Sicht der AkdÄ wären aber zusätzlich ausführliche Daten zu den kumulativen Inzidenzen der jeweiligen Nebenwirkungen und deren Schweregrade notwendig, um das Ausmaß sicher zu beurteilen.</p> <p>Des Weiteren liegen keine verwertbaren Daten zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität vor. Aus Sicht der AkdÄ lässt sich daher der Zusatznutzen von Nivolumab hinsichtlich der Verträglichkeit nicht abschließend beurteilen.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Es lagen keine verwertbaren Daten vor.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4C, S. 141 f.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 28 f.</p>	<p><u>Subgruppen</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status. Bei den PD-L1-negativen Patienten war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. Für PD-L1-positive Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nivolumab. Diese Effektmodifikation war konstant für alle Grenzwerte des Merkmals. Beim Grenzwert $\geq 1\%$ für PD-L1 positive Zellen zeigte sich nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (HR 0,59 (95 % CI 0,31–0,73), $p = 0,065$), für die Grenzwerte von $\geq 5\%$ (HR 0,43 (95 % CI 0,30–0,63), $p < 0,001$) und von $\geq 10\%$ (HR 0,40 (95 % CI 0,26–</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>0,59), $p > 0,001$) konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation abgeleitet werden. Für PD-L1-negative Patienten zeigte sich bei keinem der betrachteten Grenzwerte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei der Effektschätzer jeweils konstant blieb. Daher kann aus Sicht der AkdÄ ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel hinsichtlich des Gesamtüberlebens nur für PD-L1-positive Patienten abgeleitet werden.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich des Weiteren eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region und durch das Merkmal Therapielinie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region ($p = 0,002$): <ul style="list-style-type: none"> ○ USA / Kanada: HR 0,52 (95 % CI 0,37–0,72) ○ Europa: HR 0,81 (95 % CI 0,61–1,07) • Therapielinie ($p = 0,027$): <ul style="list-style-type: none"> ○ Zweitlinie: HR 0,69 (95 % CI 0,56–0,85) ○ Drittlinie: HR 1,34 (95 % CI 0,73–2,43) <p>Beide Effektmodifikationen wurden vom IQWiG nicht thematisiert. Aus Sicht der AkdÄ ist die Effektmodifikation durch das Merkmal Therapielinie bewertungsrelevant, zumal es sich dabei um entgegengesetzte Effekte handelt. Ein Zusatznutzen besteht nur in der Zweitlinientherapie mit einem Überlebensvorteil von 3,5 Monaten, während in der Drittlinentherapie der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Dossier pU, Modul 4C, S. 147 f. IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 32	<p>Effekt bei einem jedoch relativ kleinen Patientenkollektiv von 66 Patienten eher zuungunsten von Nivolumab ausfällt.</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status. Bei den PD-L1-negativen Patienten war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Bei den PD-L1-positiven Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab und daher ein geringerer Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Entscheidung des IQWiG zu, von der Einschätzung des pU abzuweichen, der auf der Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen bezüglich der Mortalität ableitet und die Effektmodifikation durch den PD-L1-Status zwar darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Es lagen keine verwertbaren Daten vor.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Das IQWiG zieht in seiner Dossierbewertung die PD-L1-Expression als Biomarker nur für die Quantifizierung der Mortalität jedoch nicht für die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtbewertung heran, ohne dieses Vorgehen zu begründen. Die AkdÄ hält angesichts der unterschiedlichen Effekte beim wichtigsten Endpunkt Gesamtüberleben eine Unterteilung der Gesamtpopulation anhand des PD-L1-Status für die Bestimmung des Zusatznutzens für sinnvoll.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Dieser besteht allerdings nur für die Subpopulation mit einem positiven PD-L1-Status (Grenzwert $\geq 5\%$). Für die Subpopulation mit einem negativen PD-L1-Status (Grenzwert $< 5\%$) besteht aus Sicht der AkdÄ nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ stellt eine mediane Lebensverlängerung von 2,81 Monaten für die Gesamtpopulation keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer dar und kann daher auch keinen erheblichen Zusatznutzen begründen. Durch eine Subgruppenunterteilung nach dem PD-L1-Status kann eine Höherbewertung des Zusatznutzens bei PD-L1-Positivität und Herabstufung bei PD-L1-Negativität herbeigeführt werden.</p> <p>Bei einem positiven PD-L1-Status (Grenzwert $\geq 5\%$) besteht ein medianer Überlebensvorteil von 10,1 Monaten zugunsten von Nivolumab, der aus Sicht der AkdÄ einen erheblichen Zusatznutzen begründet. Diese Einschätzung ist kongruent mit den ASCO-Empfehlungen zur Bewertung onkologischer Arzneimittel, wonach beim nicht-plattenepithelialen NSCLC eine Gesamtüberlebensverlängerung von 3,25–4 Monaten und eine Ziel-HR von 0,76–0,8 als klinisch bedeutsam erachtet wird (18).</p> <p>Für Patienten mit PD-L1-Status negativ (Grenze $< 5\%$) fehlen zwar Hin-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weise auf Überlebensvorteile oder Vorteile bezüglich der Morbidität; es liegen aber auch keine Hinweise auf ungünstige Effekte bezüglich der Mortalität und Morbidität vor. Des Weiteren begründet die bessere Verträglichkeit von Nivolumab im Vergleich mit Docetaxel einen geringen Zusatznutzen für diese Patientengruppe.</p> <p>Für Patienten mit einem nicht bestimmbar PD-L1-Status besteht aus Sicht der AkdÄ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, der auf der Annahme beruht, dass diese Patientengruppe im gleichen Ausmaß von der Behandlung mit Nivolumab wie die Gesamtstudienpopulation profitiert.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass die fehlenden Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität die Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von Nivolumab beeinträchtigen.</p> <p>Die AkdÄ weist nochmals darauf hin, dass aus den vorliegenden Daten nur eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel (formal korrekte Umsetzung der ZVT) möglich ist. Docetaxel ist die Standardtherapie bei Patienten, für die eine TKI-Therapie mit Erlotinib, Gefitinib oder Crizotinib nicht oder nicht mehr in Frage kommt, kann jedoch heute nicht mehr als therapeutischer Standard für <u>alle</u> NSCLC-Patienten mit Tumorprogression nach platinhaltiger Chemotherapie gelten. Nach Einschätzung der AkdÄ ist dem aktuellen Wissensstand entsprechend eine Behandlung aller Patienten der Zielpopulation mit Docetaxel nicht adäquat. Die amerikanische Zulassung für Nivolumab in dieser Indikation sieht vor, dass Patienten mit EGFR- und ALK-Aberrationen erst nach einer Tumorprogression</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter den entsprechenden Therapien für Patienten mit solchen genetischen Modifikationen (Erlotinib, Gefitinib oder Crizotinib) Nivolumab erhalten (19).</p> <p>Die AkdÄ erkennt jedoch an, dass gerade in der Onkologie der Wissenszuwachs oft rasch voranschreitet und Studien, die zum Zeitpunkt ihrer Planung und Durchführung eine adäquate Kontrollgruppe hatten, zum Zeitpunkt des AMNOG-Verfahrens bereits überholt sind (vgl. (20)).</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt daher die Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre und die Anforderung von Studiendaten unter Berücksichtigung einer nach dem aktuellen Wissensstand adäquaten, differenzierten ZVT. Des Weiteren werden Studien gefordert, die eine bessere Interpretation der Effektmodifikation für die Nutzen- und Sicherheitsendpunkte durch das Merkmal PD-L1-Status ermöglichen. Dazu müssen die Grenzwerte für den PD-L1-Status präziser untersucht werden, um einen Grenzwert zu bestimmen, der ausreichend sensitiv und spezifisch ist und die Identifikation einer Population erlaubt, die im größten Ausmaß von einer Nivolumab-Therapie profitiert.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, keine verwertbaren Daten vorgelegt hat, sieht das IQWiG den Zusatznutzen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>von Nivolumab für diese Patienten als nicht belegt. Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel für die Subpopulation mit einem positiven PD-L1-Status (Grenzwert $\geq 5\%$). Für die Subpopulation mit einem negativen PD-L1-Status (Grenzwert $< 5\%$) besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für die Subpopulation mit einem nicht bestimmbar PD-L1-Status besteht aus Sicht der AkdÄ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre, um Daten einzubeziehen, die eine nach dem aktuellen Wissensstand adäquate, differenzierte ZVT berücksichtigen und eine bessere Interpretation der Effektmodifikation für die Nutzen- und Sicherheitsendpunkte durch das Merkmal PD-L1-Status ermöglichen. Des Weiteren sollten die fehlenden Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität vorgelegt werden, damit eine abschließende Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens erfolgen kann.</p> <p>Der Zusatznutzen von Nivolumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI nicht geeignet sind, ist aus Sicht der AkdÄ nicht belegt.	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - 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/KID2015.pdf?__blob=publicationFile. 10. Ausgabe; Berlin, Stand: 2015.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE kompakt): Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 für den Zeitraum 2014. Bonn, Stand: 11. August 2016.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile. Berlin, Stand November. 2015.
4. 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.

5. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W et al.: NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. J Natl Compr Canc Netw 2016; 14: 255-264.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2016.
7. Besse B, Adjei A, Baas P et al.: 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol 2014; 25: 1475-1484.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2016.
9. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . London, 19. Juni 2015.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nivolumab, Nr. 331, A15-27, Version 1.0, Stand: 13. Oktober 2015. Berlin, 22. November 2015.
11. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . London, 28. Oktober 2015.
12. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . London, 4. April 2016.
13. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . London, 11. Mai 2016.
14. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639.
15. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al.: Supplementary Appendix: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639.

16. Rauch G, Kieser M, Ulrich S et al.: Competing time-to-event endpoints in cardiology trials: a simulation study to illustrate the importance of an adequate statistical analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 74-80.
17. Hasegawa T, Uno H, Wei LJ: Nivolumab in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 374: 492-493.
18. 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.
19. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G et al.: FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist* 2016; 21: 634-642.
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Ramucirumab Nr. 398, A16-11, Version: 1.0, Stand: 30. Mai 2016. Berlin, 22. Juni 2016.