

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

Datum	23.10.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Urothelkarzinom), Nr. 543, A17-29, Version: 1.0, Stand: 28.09.2017
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>Urothelkarzinome traten im Jahr 2013 bei etwa 22.300 Männern und 7200 Frauen in Deutschland auf; bei jedem vierten männlichen und bei jeder dritten weiblichen Betroffenen bestand bereits ein muskelinvasives Stadium (1).</p> <p>Im metastasierten Stadium oder im nicht resektablen Stadium ohne Option einer Strahlentherapie ist eine Cisplatin-basierte Chemotherapie – falls durchführbar – indiziert. Diese erfolgt in der Erstlinie meist als Cisplatin-/Gemcitabin-Kombination, die mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 14 Monaten, einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 7 Monaten und einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 49 % ähnliche Ergebnisse erbringt wie die mit höherer Toxizität assoziierte Kombination von Cisplatin mit Doxorubicin, Methotrexat und Vinblastin (2). Bei Patienten, die nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie infrage kommen, gibt es keine etablierte Standardbehandlung.</p> <p>Die Ergebnisse der Zweitlinientherapie sind unbefriedigend. Eine Monochemotherapie mit Vinflunin zeigte in der Zulassungsstudie von 2009 einen OS-Vorteil von 6,3 vs. 4,9 Monaten gegenüber Best Supportive Care (BSC) und wurde danach als Standard angesehen (2). Die Lebensqualitätsdaten zeigten allerdings für Vinflunin keinen Vorteil gegenüber BSC, und in der Langzeitauswertung (3) war der geringe Unterschied im OS nicht mehr signifikant. Eine arzneimittelrechtliche Zulassung nach Cisplatin-Vorbehandlung besteht außerdem für Cisplatin+/-Gemcitabin als Reexposition und für Doxorubicin (4-6).</p> <p>Zusätzlich wurden aktuell die PD-1-Antagonisten Pembrolizumab, Ate-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zalizumab und Nivolumab zur Zweitlinientherapie zugelassen. Für Pembrolizumab liegt eine Phase-III-Studie vor zum Vergleich mit einer Taxan- oder Vinflunin-Monochemotherapie (7). Das OS war im Pembrolizumab-Arm mit 10,3 vs. 7,4 Monaten signifikant verlängert bei etwa gleichem PFS. Von einer laufenden Phase-III-Studie zum Vergleich von Atezolizumab vs. Chemotherapie mit Vinflunin oder einem Taxan wurden noch keine Daten publiziert. In einer Presseerklärung teilte der pharmazeutische Unternehmer von Atezolizumab jedoch mit, dass der primäre Endpunkt einer Verlängerung des OS verfehlt wurde (8).</p> <p>Das Ziel der vorliegenden frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patienten mit Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, S. 11	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>In diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Nivolumab bewertet werden, im Vergleich zur ZVT als Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="277 786 1158 1129"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 786 640 826">Indikation</th> <th data-bbox="640 786 1158 826">ZVT^{a,b}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 826 640 1129"> Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie. </td> <td data-bbox="640 826 1158 1129"> für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> • Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate): <ul style="list-style-type: none"> • Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> • eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie^c </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die oben genannten Therapieoptionen gleichermaßen für Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer Platin-basierter adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie gelten.</p> <p>c: für Patientinnen und Patienten für die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, eine solche infrage kommt</p>	Indikation	ZVT ^{a,b}	Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> • Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate): <ul style="list-style-type: none"> • Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> • eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie^c 	
Indikation	ZVT ^{a,b}					
Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.	für Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate): <ul style="list-style-type: none"> • Vinflunin für Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate): <ul style="list-style-type: none"> • Vinflunin oder <ul style="list-style-type: none"> • eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie^c 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 8–9, S. 17	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat keine randomisierte kontrollierte Studie für den Vergleich zwischen Nivolumab und Vinflunin nach Versagen einer Platin-basierten Erstlinientherapie vorgelegt. Stattdessen wurden einzelne Arme aus den folgenden fünf Studien herangezogen:</p> <p>Checkmate 032, eine multizentrische, multinationale, offene, nicht randomisierte, mehrarmige, zweistufige Phase-I/II-Studie in welcher 78 Patienten erst Nivolumab als Monotherapie erhielten und danach 18 (23 %) dieser Patienten auf eine Kombination Nivolumab plus Ipilimumab wechselten (9).</p> <p>Checkmate 275, eine multizentrische, multinationale, einarmige Phase-II-Studie mit Nivolumab Monotherapie (10).</p> <p>SECAVIN, eine multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-II/III-Studie mit Cabazitaxel vs. Vinflunin (11).</p> <p>Eine multizentrische, multinationale, offene, randomisierte Phase-III-Studie mit Vinflunin plus BSC vs. BSC (12).</p> <p>Eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit Vinflunin (13).</p> <p>Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur ZVT abzuleiten.</p> <p>Der pU leitet selber aus den vorhandenen Daten keinen Vorteil für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Überleben oder die Lebensqualität zugunsten von Nivolumab ab und begründet einen Zusatznutzen nur mit Daten zur Verträglichkeit.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG an, dass sich die Darstellung spezifischer unerwünschter Ereignisse (UE) auf Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen beschränkt und somit nicht aussagefähig ist. Ferner stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass keine relevanten Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin in den UE-Gesamtraten oder für den Endpunkt OS gezeigt wurden.</p> <p>Eine vermutete niedrigere Toxizität von Nivolumab muss sich in einer verbesserten Lebensqualität zeigen, um bei fehlendem randomisierten Vergleich relevant zu werden.</p> <p>Darüber hinaus wurden in die Checkmate-032- und in die Checkmate-275-Studie hoch selektionierte Patienten ausschließlich mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 und 1 eingeschlossen. Der Anteil von 54 % Patienten mit ECOG-PS 0 ist für ein chemotherapeutisch vorbehandeltes Kollektiv mit progredienter Metastasierung ungewöhnlich hoch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Checkmate 032: n = 78; ECOG-PS 0/1: 54/46 % • Checkmate 275: n = 270; ECOG-PS 0/1: 54/46 % • Bellmunt 2009, Vinflunin-Arm: n = 253; ECOG-PS 0/1: 28,5/71,5 % • Bellmunt 2017, Vinflunin-Arm: n = 35; alle Patienten ECOG-PS 0/1 • Vaughn 2009, Vinflunin-Arm: n = 151; Karnofsky-Index 100: 31 %, Karnofsky-Index 90: 37 %, Karnofsky-Index 80: 32 % <p>Dies ist relevant, da gezeigt worden ist, dass der ECOG-Score mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p>dem Risiko für therapiebedingte Toxizität korreliert und somit Einfluss auf die UE-Raten hat (14;15).</p> <table border="1" data-bbox="277 475 1158 1002"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Checkmate 032</th> <th>Checkmate 275</th> <th>Bellmunt 2009</th> <th>Bellmunt 2017</th> <th>Vaughn 2009</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Nivolumab</td> <td colspan="3">Vinflunin</td> </tr> <tr> <td>medianes Gesamtüberleben in Monaten (95 % CI)</td> <td>10,18 (7,26–26,71)</td> <td>8,57 (6,05–11,27)</td> <td>6,9 (5,7–8)</td> <td>8,35 (k. A.)</td> <td>8,2 (6,8–9,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Nebenwirkungen (UE)</td> </tr> <tr> <td>schwerwiegende UE</td> <td>48 %</td> <td>55,9 %</td> <td>k. A.</td> <td>k. A.</td> <td>51 %</td> </tr> <tr> <td>schwere UE CTCAE Grad 3–4</td> <td>66,7 %</td> <td>60 %</td> <td></td> <td></td> <td>80 %</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE</td> <td>9,3 %</td> <td>23 %</td> <td>k. A.</td> <td>8,6 %</td> <td>21,9 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall</p>	Studie	Checkmate 032	Checkmate 275	Bellmunt 2009	Bellmunt 2017	Vaughn 2009	Nivolumab			Vinflunin			medianes Gesamtüberleben in Monaten (95 % CI)	10,18 (7,26–26,71)	8,57 (6,05–11,27)	6,9 (5,7–8)	8,35 (k. A.)	8,2 (6,8–9,6)	Nebenwirkungen (UE)						schwerwiegende UE	48 %	55,9 %	k. A.	k. A.	51 %	schwere UE CTCAE Grad 3–4	66,7 %	60 %			80 %	Abbruch wegen UE	9,3 %	23 %	k. A.	8,6 %	21,9 %	
Studie	Checkmate 032	Checkmate 275	Bellmunt 2009	Bellmunt 2017	Vaughn 2009																																							
Nivolumab			Vinflunin																																									
medianes Gesamtüberleben in Monaten (95 % CI)	10,18 (7,26–26,71)	8,57 (6,05–11,27)	6,9 (5,7–8)	8,35 (k. A.)	8,2 (6,8–9,6)																																							
Nebenwirkungen (UE)																																												
schwerwiegende UE	48 %	55,9 %	k. A.	k. A.	51 %																																							
schwere UE CTCAE Grad 3–4	66,7 %	60 %			80 %																																							
Abbruch wegen UE	9,3 %	23 %	k. A.	8,6 %	21,9 %																																							
IQWiG Dossier- bewertung S. 8, S. 17–20	<p><u>Weitere Kritik an den Studien</u></p> <p>Da direkt vergleichende Studien fehlen, sind alle Unterschiede fragwürdig, sofern sie nicht extrem groß sind und eindeutig ausfallen. Dies ist mit Ausnahme der Leukopenie, die isoliert betrachtet keinen klinisch relevanten Stellenwert hat, nicht der Fall.</p> <p>Ferner handelt es sich bei den in diese Studien eingeschlossenen Patienten um sehr heterogene Kollektive mit nicht vergleichbarer Vorbehandlung und Metastasierungsmuster.</p>																																											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend in einem guten Allgemeinzustand ECOG PS 0 oder 1.	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pU eingereichten Daten sind aus den o. g. formalen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Es besteht aus Sicht der AkdÄ deshalb kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur ZVT – als Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Vinflunin ist keine für die Patienten extrem belastende oder gefährliche Chemotherapie. Einen Zusatznutzen für Nivolumab bei fehlender Verbesserung des Überlebens nur aus einer – aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs nicht sicher nachgewiesenen – Reduktion von Nebenwirkungen abzuleiten, ist auch unter klinischen Gesichtspunkten nicht stichhaltig.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur ZVT als Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017). Berlin, Stand: November 2016.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038olI_S3_Harnblasenkarzinom_2016-12.pdf. AWMF-Register-Nummer: 032/038OL. Langversion 1.1, Stand: November 2016.
3. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE et al.: Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24: 1466-1472.
4. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Gemcitabin-GRY® 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juli 2015.
5. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2016.
6. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Januar 2017.
7. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015-1026.
8. Genentech: Press release: Genentech provides update on phase III study of Tecentriq (Atezolizumab) in people with previously treated advanced bladder cancer: <https://www.gene.com/media/press-releases/14665/2017-05-09/genentech-provides-update-on-phase-iii-s> (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017). San Francisco, Stand: 9. Mai 2017.
9. Sharma P, Callahan MK, Bono P et al.: Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1590-1598.
10. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 312-322.
11. Bellmunt J, Kerst JM, Vazquez F et al.: A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol* 2017; 28: 1517-1522.
12. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al.: Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-4461.

13. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM et al.: Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009; 115: 4110-4117.
14. Extermann M, Boler I, Reich RR et al.: Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118: 3377-3386.
15. Kim J, Hurria A: Determining chemotherapy tolerance in older patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 1494-1502.