

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 (Nierenzellkarzinom), Nr. 415, A16-24, 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>Nierenzellkarzinome machen 90 % der Nierentumore bei Erwachsenen aus, davon sind 80 % klarzellige Nierenzellkarzinome (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren für Männer und 72 Jahren für Frauen. Die Prognose ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 76 % bei Männern und 78 % bei Frauen insgesamt relativ gut (2). Im Stadium IV fällt die relative 5-Jahres-Überlebensrate auf 14 % (3). Im Jahr 2016 werden 10.400 bösartige Neubildungen der Niere bei Männern und 6100 bei Frauen prognostiziert (1).</p> <p>Der humane Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonale Antikörper Nivolumab bindet an den Programmed-Death-1(PD-1)-Rezeptor. Dadurch wird die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 gehemmt. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist es, 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 (4).</p> <p>Nivolumab (Opdivo®) ist seit Juni 2015 als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms zugelassen(1;5;6).</p> <p>Darüber hinaus ist Nivolumab (Opdivo®) seit Oktober 2015 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vor-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>heriger Chemotherapie bei Erwachsenen zugelassen (5).</p> <p>Im April 2016 wurde die Zulassung von Nivolumab dahingehend geändert, dass die Einschränkung „mit plattenepithelialer Histologie“ in der Indikation NSCLC entfernt und gleichzeitig die Zulassung um die Behandlung des <u>fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) nach Vortherapie</u> erweitert wurde (5). In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Nivolumab in der Indikation RCC 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossierbewertung S. 3, 42	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <table border="1" data-bbox="295 587 1240 836"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 587 407 660">Fragestellung</th> <th data-bbox="407 587 824 660">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="824 587 1240 660">Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 660 407 734">1</td> <td data-bbox="407 660 824 734">Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie</td> <td data-bbox="824 660 1240 734">Everolimus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 734 407 836">2</td> <td data-bbox="407 734 824 836">Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus</td> <td data-bbox="824 734 1240 836">Sunitinib</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="295 836 1240 916">a: dargestellt ist die jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p data-bbox="295 932 1240 1367">Everolimus bewirkt in der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Sorafenib gegenüber Placebo eine moderate Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um drei Monate, eine sehr geringe Remissionsrate und keinen Vorteil für das Gesamtüberleben (7). Axitinib zeigt in der Zweitlinie nach unterschiedlicher Vorbehandlung gegenüber Sorafenib ebenfalls keine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und nur ein gering längeres PFS (8). Axitinib ist nur nach Sunitinib- oder Cytokin-Vorbehandlung zugelassen, nicht nach Pazopanib, während Everolimus auch nach einer anderen gegen Vascular-Endothelial-Growth-Factor(VEGF)-gerichteter Vortherapie zugelassen ist. Es gibt daher in der Zweitliniensituation keine befriedigende Standardbehandlung. Nach der deutschen S3-Leitlinie 2015 und der ESMO-Leitlinie 2014 gibt es in der Zweitlinientherapie des metastasierten und/oder fortgeschrittenen (klarzelligen) Nierenzellkarzinoms</p>	Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus	2	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib	
Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a									
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Everolimus									
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus	Sunitinib									

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>nur bei Vorbehandlung mit Zytokinen eine klare Empfehlung zu Axitinib, Sorafenib oder Pazopanib (Option auch Sunitinib). Zytokintherapien werden allerdings in diesen Leitlinien als Ersttherapie bei Nierenzellkarzinom nicht mehr empfohlen, so dass diese Empfehlungen keine Relevanz mehr haben (3;9).</p> <p>Nach anti-VEGF-Vortherapie empfehlen beide Leitlinien Everolimus, die ESMO-Leitlinie auch Axitinib (und Sorafenib als Option) (3;9).</p> <p>Nach Vortherapie mit Temsirolimus nennt die ESMO-Leitlinie keine spezifischen Zweitlinientherapien, die S3-Leitlinie gibt als Option (schwache Empfehlung) ohne weitere Spezifizierung Tyrosinkinasehemmer an (3;9). Die Therapie mit Sunitinib wäre mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie somit vereinbar.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) adressiert Fragestellung 2 (Vorbehandlung mit Temsirolimus) nicht und schränkt die Fragestellung 1 auf Patienten mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie ein (worunter der pU Tyrosinkinasehemmer und Antikörper gegen VEGF versteht).</p> <p>Die Festlegung der ZVT durch den G-BA ist zu ungenau und in sich nicht konsistent:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) streng genommen ist Fragestellung 2 Teil der Fragestellung 1 und (b) Fragestellung 1 hätte nach derzeitigem Kenntnisstand (und aktuellen Leitlinienempfehlungen) weiter konkretisiert werden müssen (z. B. gegen VEGF gerichtete Vortherapie). <p>Nach einer Kommentierung des IQWiG (siehe Dossierbewertung S. 42; Quelle unklar) will der G-BA in Fragestellung 1 jedoch nicht (auch) Patienten mit einer Vortherapie mit Zytokinen angesprochen wissen.</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)
	Mit diesen Einschränkungen sind Everolimus für Fragestellung 1 und Sunitinib für Fragestellung 2 akzeptable ZVT und der pU wählt für Fragestellung 1 eine korrekte ZVT.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 13	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Es wurde nur die zulassungsrelevante Studie CA209-025 in das Verfahren eingeschlossen, eine multizentrische, multinationale, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Nivolumab gegen Everolimus (10).</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen mit mindestens einer aber nicht mehr als zwei antiangiogenetischen Vortherapien. Unter einer antiangiogenetischen Vortherapie wurde dabei die Behandlung unter anderem mit Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib und Bevacizumab verstanden. Darüber hinaus durften insgesamt nicht mehr als drei systemische Therapien verabreicht worden sein, eine Vorbehandlung mit Temsirolimus war ausgeschlossen. Die Erkrankung musste während oder nach der letzten Behandlung innerhalb der letzten sechs Monate progredient sein. Ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≥ 70 %) war Voraussetzung.</p> <p>Es erfolgte eine Stratifizierung nach Region (USA + Kanada; West-Europa und Rest der Welt), nach Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Prognosegruppe (günstig: 0 Faktoren; intermediär 1–2 Faktoren; ungünstig ab 3 von 6 Faktoren) sowie nach Anzahl der anti-VEGF Vortherapien (1 oder 2).</p> <p>Die Studiendauer war ereignisgesteuert (ursprünglich bis Erreichen von 569 Todesfällen insgesamt).</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 4D, S. 115	<p>Beobachtungsdauer (median/mittel) für Überleben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab: 18,2/17,0 Monate • Everolimus: 17,5/15,5 Monate <p>Beobachtungsdauer (median/mittel) für Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse 1: bis 30 Tage nach Behandlungsende • Hauptanalyse 2: bis 100 Tage nach Behandlungsende mit Bereinigung der Preferred Terms, die eine Progression der Behandlung darstellen könnten. <p>Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab: 3mg/kg alle 2 Wochen i. v. über (median/mittel) 5,5/8,9 Monate • Everolimus: 10mg/d p. o. über (median/mittel) 3,7/6,5 Monate <p>Die Therapie sollte solange erfolgen, bis ein klinischer Nutzen bestand (ggfs. auch bei Progress) und solange sie vertragen wurde. Ein Cross-over zwischen den Therapiearmen war nicht geplant.</p> <p>Eine geplante Interimsanalyse erfolgte nach 70 % der geplanten Endpunktereignisse (= 398); danach folgte der Studienabbruch (am 18.06.2015) auf Rat des Data and Safety Monitoring Board (DSMB), da eine Überlegenheit gemäß vordefiniertem Signifikanzniveau ($p < 0,0148$) gezeigt wurde.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 10–18,	<p><u>Kritik an der Studie</u></p> <p>Durch das offene Studiendesign besteht erhebliches Verzerrungspotential für alle in der Folge hier angesprochenen Endpunkte außer der Gesamt-</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)
25–26	<p>mortalität. (11).</p> <p>Patienten in gutem oder gering reduzierten Allgemeinzustand sind überrepräsentiert: ein Karnofsky-Index von 70 % bestand bei nur 6 %, Karnofsky-Index < 70 % bei nur 1 % der Patienten.</p> <p>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 nicht ausreichend für die Bewertung der Sicherheit in klinischen Studien, vor allem für Wirkstoffe bei denen aufgrund ihres Wirkmechanismus viele Nebenwirkungen erst später auftreten (z. B. immunvermittelte Nebenwirkungen bei Nivolumab). Daher wäre eine „competing risks“ Methodologie unter Mitanalyse der kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen zu fordern (12).</p> <p>Aus diesem Grund sind die im Dossier vorgelegten Sicherheitsdaten nicht ausreichend beurteilbar. Eine eventuell bessere Verträglichkeit von Nivolumab kann nicht mit der notwendigen Sicherheit aus diesen Daten abgeleitet werden, besonders da die Beobachtungsdauer hierfür zu kurz war.</p> <p>Ein grundsätzliches Problem ist die nach Befunden aus einer Vorstudie möglicherweise fehlende Dosis-Wirkungsbeziehung von Nivolumab beim RCC, eine Tatsache, die auch im EPAR erwähnt wird (1;13). Es hätte somit möglicherweise auch eine niedrigere Dosis eingesetzt werden können, was sich ohne Zweifel auch auf die Kosten auswirken würde. Da jedoch die EMA nur die hier verwendete Dosis für Nivolumab zugelassen hat, muss dies für dieses Verfahren akzeptiert werden.</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. 18–21	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Nachfolgend werden die relevanten Ergebnisse in den beiden Therapiearmen Nivolumab vs. Everolimus kurz beschrieben (Mo = Monate, HR = Hazard Ratio, n. e.= nicht erreicht):</p> <p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes Überleben: 25,00 Mo vs. 19,55 Mo; HR 0,73 (0,60–0,89); p = 0,002 • Mortalitätsrate: 44,6 % vs. 52,3 % • Beleg für Interaktion (p = 0,048) nach MSKCC-Prognosegruppe. <p>Es profitieren nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Günstig: n. e. Mo vs. 28,98 Mo HR 0,80 (0,52–1,21); p = 0,289 - Günstig + intermediär: HR 0,81 (0,64–1,02); p = 0,069 - Intermediär: 21,82 Mo vs. 18,43 Mo HR 0,81 (0,61–1,06); p = 0,128 <p>Es profitiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ungünstig: 15,34 Mo vs. 7,85 Mo HR 0,48 (0,32–0,70); p < 0,001 <ul style="list-style-type: none"> • Beleg für Interaktion (p = 0,0248) nach Ethnie. <p>Es profitieren nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-Weiße: Rate 42,1 % vs. 27,3 % HR 1,73 (0,87–13,48); p = 0,116 	

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>Es profitieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Weiße: Rate 45,0 % vs. 55,3 % HR 0,71 (0,58–0,87); p = 0,0012 <ul style="list-style-type: none"> • Beleg für Interaktion (p = 0,0106) nach Karnofsky. <p>Es profitieren nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 90–100 %: Rate 37,0 % vs. 39,8 % HR 0,92 (0,70–1,21); p = 0,553 <p>Es profitieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 90 %: Rate 60,4 % vs. 74,8 % HR 0,55 (0,41–0,74); p < 0,0001 <p>Es besteht kein Hinweis darauf, dass der PD-L1-Status einen Einfluss auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben hatte.</p> <p>Bewertung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für Patienten mit günstigem und/oder intermediärem Prognose-Score und auch für beide Gruppen zusammen findet sich zwar ein Überlebensvorteil unter Nivolumab, dies ist aber in der Subgruppenanalyse nicht signifikant. 2. Auch für Patienten mit „normalem“ Karnofsky-Index (90–100 %) ist ein Überlebensvorteil unter Nivolumab nicht gesichert, selbst wenn die HR auch hier unter 1 liegt. Zwischen den Gruppen mit günstiger/intermediärer Prognose und Karnofsky 90–100 % dürfte es eine größere Überschneidung geben. Sie ist aus den vorliegenden Daten zwar nicht quantifizierbar stützt aber die Annahme, dass Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit guter Prognose bzgl. des Überlebens nicht profitieren. 3. Die Anzahl Nichtweißer war mit 68 von 821 Patienten vergleichsweise 	

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 4D, S. 124 f., 127–128	<p>gering. Für Weiße ist der Effekt weitgehend identisch mit dem in der Gesamtgruppe. Diesem Subgruppeneffekt kommt deshalb keine größere Bedeutung zu.</p> <p>4. Für Patienten mit ungünstiger Prognose besteht eine deutliche und hochsignifikante Verlängerung des OS (median 7,5 Monate).</p> <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis Verschlechterung der Symptomatik (FKSI-DRS): 4,4 Mo vs. 1,9 Mo HR 0,64 (0,54–0,76); p < 0,001 <p>Wegen der offenen Studie besteht ein hohes Verzerrungspotenzial insbesondere für diesen Endpunkt. Zudem sind die Basisdaten für 12 % bzw. 16,5 % der Patienten nicht verfügbar, was die Unsicherheit des Ergebnisses weiter erhöht.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Änderung während Studie: +0,6 vs. –5,1 Mittelwertdifferenz 5,7 (3,8–7,7); p < 0,001; Heges'g 0,44 (0,28–0,59)</p> <p>Wegen des offenen Studiendesigns besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, insbesondere für diesen Endpunkt.</p> <p>Es bestehen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ).</p> <p>Vom pU werden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Für das Überleben ergeben sich nach Interaktionstests Belege (p < 0,05) für differente Effekt nach MSKCC-Prognosegruppe, Ethnie und Karnofsky sowie bei den SUE für das Merkmal Geschlecht und bei UE gesamt für Ethnie und Karnofsky.</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)
Dossier pU, Modul 4D, S. 131–135	<p>Das IQWiG betrachtet in seiner Dossierbewertung Subgruppeneffekte für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik (FKSI-DRS), SUE, Abbruch wegen UE sowie schwere UE (CTCAE Grad 3–4), sofern „ein Hinweis (p-Wert > 0,05 und ≤ 0,20) auf eine Effektmodifikation vorliegt und zudem mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt“. Als relevant werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich, weiblich) - Alterskategorie (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Region (USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt) - MSKCC-Score (günstig, intermediär, ungünstig) - Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1, 2). <p>Dabei war die Randomisierung nach den Merkmalen Region, MSKCC-Score und Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen stratifiziert.</p> <p>Die Abhängigkeit des OS von der Expression des PD-L1 war als sekundäre Analyse prädefiniert. Die Höhe der PD-L1-Expression erwies sich nicht als prädiktiv, die Verlängerung des OS ist hiervon unabhängig.</p> <p>Die Subgruppenanalysen ergaben bei drei Merkmalen einen Interaktionsscore mit $p < 0,05$: Karnofsky-Score ($p = 0,0106$), Ethnie II weiß/nicht-weiß ($p = 0,0248$), und MSKCC-Score ($p = 0,0475$). Das IQWiG greift hiervon für die Bewertung selektiv lediglich den Prognosescore heraus, ohne dass diese Auswahl begründet wird. Die Subgruppenanalyse nach dem MSKCC-Prognosescore gehörte zu den prädefinierten Analysen.</p> <p>Der Interaktionstest für den MSKCC-Score ist nicht konfirmatorisch interpretierbar. Es erfolgte multiples Testen, der p-Wert für eine Interaktion ist mit 0,048 nur grenzgradig, die günstige und die intermediäre Subgruppe</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>zeigen HRs von 0,80 bzw. 0,81, die ungünstige Prognosegruppe eine HR von 0,48. Die Effekte sind also gleichsinnig.</p> <p>Verträglichkeit (Adverse Events (AE))</p> <p>Die Gesamtrate an AEs war vergleichbar in beiden Armen (Raten 98 % vs. 97 %; Zeit bis Auftreten 0,39 vs. 0,26 Monate).</p> <p><u>Schwerwiegende AEs (Serious AEs (sAE))</u></p> <p>Das Auftreten von sAE war in beiden Therapiearmen vergleichbar.</p> <p>Zeit bis sAE: 13,44 Mo vs. 12,98 Mo HR 0,91 (0,74–1,12); p = 0,383</p> <p>Rate 48,5 % vs. 47,4 %</p> <p><u>Schwere AE (Common Terminology Criteria for AE (CTCAE) Grad 3-4)</u></p> <p>Zeit bis AE 6,93 vs. 3,68 Mo HR 0,64 (0,53–0,76); p < 0,001</p> <p>Rate 60,6 % vs. 67,0 %</p> <p>Das IQWiG hebt hier einen Hinweis auf einen Subgruppeneffekt bzgl. Geschlecht hervor (Interaktion: p = 0,120). Frauen profitieren zwar geringer und nicht signifikant; der Effekt ist aber gleichgerichtet. Der Subgruppeneffekt sollte keine Relevanz haben.</p> <p>Es könnte ein Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für Nivolumab im Gesamtkollektiv bestehen.</p> <p>Bezüglich der spezifischen AEs Arthralgien, Muskelschmerzen und Skelettschmerzen könnte ein größerer Schaden für Nivolumab bestehen. Die Daten sind aber nicht abschließend interpretierbar.</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>Therapieabbruch aufgrund von AE</p> <p>Zeit bis Therapieabbruch: keine Daten HR 0,51 (0,36–0,74); $p < 0,001$</p> <p>Rate 13,5 % vs. 19,1 %</p> <p>Hier hebt das IQWiG den Hinweis auf einen Subgruppeneffekt beim Merkmal „Anzahl der anti-VEGF-Therapien“ hervor ($p = 0,139$). Der erscheint aber für die Betrachtung nicht relevant, zumal hier der Vorteil für Nivolumab in beiden Subgruppen nachweisbar und nur quantitativ unterschiedlich war.</p> <p>Hier besteht ein Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für Nivolumab im Gesamtkollektiv.</p> <p>Todesfälle: Zwei therapiebedingte Todesfälle im Everolimus-Arm, keine im Nivolumab-Arm.</p> <p>Aufgrund der Methodologie sind jedoch diese Ergebnisse zur Verträglichkeit mit Unsicherheit behaftet.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Ein Überlebensvorteil ist nur für Patienten mit ungünstiger Prognose oder Karnofsky < 90 % gesichert, wobei sich diese Kollektive wahrscheinlich wesentlich überschneiden. Deshalb besteht für diese Subgruppen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Für alle anderen Subgruppen bleibt als Vorteil ein Hinweis auf gering weniger Symptome und gering besseren Gesundheitszustand. Deshalb besteht für das Restkollektiv ein Hinweis auf einen geringen 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>Fragestellung 2 Es wurden keine Daten eingereicht. Somit kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden.</p>	
	<p><u>Fazit</u> Fragestellung 1 Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten mit ungünstiger Prognose oder Karnofsky < 90 % und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die weiteren Patientengruppen. Fragestellung 2 Es besteht kein Beleg für einen Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf. EMA/CHMP/76688/2015 Procedure No. EMEA/H/C/003985/0000. Stand: 23. April 2015.
2. 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.
3. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdowndloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf. Langversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 043/017OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: September 2015.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2016.
5. 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.
6. 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, 5. November 2015.
7. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010; 116: 4256-4265.
8. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378: 1931-1939.

9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii49-iii56.
10. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al.: Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-1813.
11. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
12. 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.
13. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al.: Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1430-1437.