

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. August 2016

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab
(neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom)**

veröffentlicht am 1. August 2016

Vorgangsnummer 2016-05-01-D-230

IQWiG Bericht Nr. 415

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivof®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab ist nach Axitinib das zweite Verfahren zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Nivolumab wurde bereits bewertet beim metastasierten Melanom und in zwei Verfahren zur Immuntherapie von Patienten mit NSCLC. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

| Subpopulationen | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | |
|-----------------------------------|------------|------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------|---------------------|
| | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit | weitere Subgruppen | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit |
| nach Vortherapie | Everolimus | erheblich | Beleg | MSKCC Score günstig/intermediär | beträchtlich | Hinweis |
| | | | | MSKCC Score ungünstig | erheblich | Hinweis |
| nach Vortherapie mit Temsirolimus | Sunitinib | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | | nicht belegt | - |

Unsere Anmerkungen sind:

- Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Nierenzellkarzinom sind vielfältig. Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist am besten eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie geeignet. Everolimus ist eines der möglichen Arzneimittel.
- Nivolumab führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Überlebenszeit.
- Nivolumab führt auch zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik und der Lebensqualität. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird nicht signifikant verlängert.
- Die Rate schwerer therapieassoziiertes Nebenwirkungen ist unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Everolimus, die Rate von Therapieabbrüchern ist ebenfalls niedriger.
- Die zusätzliche Subgruppenbildung im IQWiG-Bericht nach dem MSKCC-Score ist aus inhaltlichen und formalen Gründen nicht ausreichend belastbar für die frühe Nutzenbewertung:
 - Der Score beruht auf Daten zur Interferon- α -Gabe in der Erstlinientherapie. Es ist unklar, ob diese Kriterien auf die Prognose der Patienten in einer Zweitlinientherapie und auf andere Therapieformen übertragbar sind.
 - Die Nachbeobachtungszeit ist für die Subgruppen „günstige Prognose“ und „intermediäre Prognose“ nicht ausreichend lang für eine abschließende Beurteilung.
 - Die Zulassungsstudie war nicht darauf angelegt, einen Unterschied in Subgruppen nachzuweisen.
- Der G-BA bildet eine zusätzliche Subgruppe für Patienten nach Vorbehandlung mit Temsirolimus. In Deutschland ist dies ein Teil der Patienten mit ungünstiger Prognose, entsprechend der Zulassung von Temsirolimus. Es gibt keine Hinweise, dass diese Patienten schlechter auf Nivolumab ansprechen, tendenziell sogar besser (siehe IQWiG-Bericht). In der Zulassungsstudie waren Patienten nach Temsirolimus-Vorbehandlung ausgeschlossen. Nur etwa 4% der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom sind in dieser Situation. Die separate Bewertung dieser kleinen Subgruppe ist nicht sinnvoll.

Immuntherapie, Antiangiogenese und Inhibition des mTOR-Signalübertragungswegs sind die wirksamen Konzepte in der systemischen Therapie des Nierenzellkarzinoms. Nivolumab ist jetzt das wirksamste Arzneimittel in der Immuntherapie beim Nierenzellkarzinom. In der Zweitlinientherapie ist es wirksamer als Everolimus. Die optimale Sequenz- und/oder Kombinationstherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ist noch nicht etabliert.

2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (früher Hypernephrom) macht etwa 85% der malignen Nierentumore aus. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.500 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 72, für Männer bei 68 Jahren. Die Inzidenz steigt bei Männern seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich an, während sie bei Frauen seit 2009 sinkt [1].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76% bei Männern und 78% bei Frauen. Etwa drei Viertel aller Tumoren werden in den Stadien T1 und T2 diagnostiziert. Bis zu 50% der Nierenzellkarzinome werden zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium.

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist meistens palliativ. Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit. Standard bis 2006 war die Immuntherapie mit Interferon alpha oder Interleukin-2. Allerdings ist auch die Wirksamkeit dieser Immuntherapie nicht hoch, dazu mit erheblichen Nebenwirkungen belastet. Diese unbefriedigende Behandlungssituation änderte sich grundlegend in den Jahren 2006 und 2007, als die Wirksamkeit der Kinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib, des mTOR-Inhibitors Temsirolimus und des selektiven Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab in großen Phase III Studien gezeigt wurde.

3. Stand des Wissens

Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom

| Substanzklasse | Arzneimittel | Zulassung | | |
|-------------------------|-------------------------------|---|---------------|-----|
| | | EMA | | FDA |
| Immuntherapie | Interferon alpha | X | ab Erstlinie | X |
| | Interleukin-2 | X | ab Erstlinie | X |
| | Nivolumab | X | ab Zweitlinie | X |
| Multikinase-Inhibitoren | Axitinib | X | ab Zweitlinie | X |
| | Cabozantinib | Positive Empfehlung des CHMP vom 26. Juli 2016 ab der Zweitlinientherapie | | X |
| | Lenvatinib | Positive Empfehlung des CHMP vom 26. Juli 2016 ab der Zweitlinientherapie in Kombination mit Everolimus | | X |
| | Pazopanib | X | ab Erstlinie | X |
| | Sorafenib | X | ab Zweitlinie | X |
| | Sunitinib | X | ab Erstlinie | X |
| mTOR-Inhibitoren | Everolimus | X | ab Zweitlinie | X |
| | Temsirolimus | X | ab Erstlinie | X |
| Angiogenese-Inhibitoren | Bevacizumab, mit IFN α | X | ab Erstlinie | X |

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Daten randomisierter, Standard-verändernder Studien sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

| Erstautor / Jahr | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ⁴ (HR ³) | ÜLZ ⁵ (HR ³) |
|---------------------|--|------------|---------------|----------------|------------------------------|--|--|
| Escudier, 2009 [2] | nach Zytokinen | Placebo | Sorafenib | 903 | 0 vs 2 ⁸ n. s. | 2,8 vs 5,5 p < 0,00001 | 15,2 vs 17,8 n. s. |
| Motzer, 2010 [3] | nach Kinase-Inhibitoren, Zytokinen ± Bevacizumab | Placebo | Everolimus | 416 | 0 vs 1,8 n. s. | 1,9 vs 4,9 p < 0,001 | 14,4 vs 14,8 n. s. ⁹ |
| Sternberg, 2013 [4] | Erst- und Zweitlinie, klarzellig | Placebo | Pazopanib | 435 | 3 vs 30 p < 0,001 | 4,2 vs 9,2 0,46 p < 0,0001 | 20,5 vs 22,9 n. s. |
| Rini, 2011 [5] | nach Sunitinib, Bevacizumab/ Interferon α, Temsirolimus oder Zytokinen | Sorafenib | Axitinib | 723 | 9 vs 19 p = 0,0001 | 4,7 vs 6,7 0,656 p < 0,0001 | 19,2 vs 20,1 n. s. |
| Hutson, 2014 [6] | nach Sunitinib | Sorafenib | Temsirolimus | 512 | 20 vs 20 n. s. | 3,9 vs 4,3 n. s. | 16,6 vs 12,3 1,31 ¹⁰ p = 0,0144 |
| Motzer, 2015 [7] | nach antiangiogenetischer Therapie | Everolimus | Nivolumab | 812 | 5 vs 25 p < 0,001 | 4,4 vs 4,6 n. s. | 19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002 |
| Choueiri, 2016 [8] | nach antiangiogenetischer Therapie | Everolimus | Cabozantinib | 658 | 3 vs 17 p < 0,0001 | 3,7 vs 9,1 0,51 p < 0,0001 | 16,5 vs 21,4 0,65 p = 0,00026 |

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; ⁸ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ¹⁰ **Hazard Ratio für Kontrolle**;

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Nivolumab blockiert die Apoptose aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Nivolumab ist zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, des metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie, des metastasierten NSCLC mit Nicht-Plattenepithelhistologie und des metastasierten Nierenzellkarzinom.

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA der mTOR-Inhibitor Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nachvollziehbar, aber aus klinischer Sicht nicht umfassend. Die Optionen in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms haben sich innerhalb des letzten Jahres so schnell vermehrt, dass Everolimus als ZVT nicht mehr alle Aspekte der Differenzialtherapie abbildet. Da es mehrere, gleichwertige und zugelassene Therapieoptionen für die Erstlinientherapie gibt, orientiert sich die Zweitlinientherapie im wesentlichen an der Vortherapie, dem Ansprechen, Toxizität und Komorbidität. Beste zweckmäßige Vergleichstherapie erscheint uns „Therapie nach Wahl des Arztes“ mit diesen Optionen (in alphabetischer Reihenfolge):

- Axitinib
- Everolimus
- Pazopanib
- Sunitinib
- Temsirolimus

Für Patienten, die mit Temsirolimus vorbehandelt waren, wurde vom G-BA der Multikinase-Inhibitor Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist zu schmal und entspricht nicht der Versorgungssituation in Deutschland. Auch in dieser Subgruppe ist „Therapie nach Wahl des Arztes“ eine besser geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie.

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 025, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Nivolumab versus Everolimus. 76% der Patienten kamen aus Europa. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [1]. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Nivolumab versus Sunitinib liegen nicht vor.

4.3. Endpunkte

4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit **25,0** Monaten unter Nivolumab versus **19,6** Monaten im Everolimus-Arm statistisch signifikant und klinisch verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei **0,73**.

Ein Switching (Crossover) war in dieser Studie nicht vorgesehen. Die Zahl der Patienten mit systemischer Folgetherapie ist im Everolimus- deutlich höher als im Nivolumab-Arm (**63,0%** versus **55,4%**). Insbesondere wurden verschiedene Formen der Immuntherapie öfter im Kontroll-Arm eingesetzt. Das kann einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben mit dem Ergebnis, dass der Nivolumab-Effekt unterschätzt wird.

Der Grad der Expression von PD-L1 ist in der Zulassungsstudie nicht relevant.

4.3.2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben wurde durch Nivolumab nicht signifikant verlängert (Median 0,2 Monate). Die Remissionsrate war im Nivolumab-Arm signifikant höher (5,4% versus 25,1%).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Krankheitsbezogene Symptome wurden mittels des Fragebogens FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms), allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des EQ-5D-Fragebogen erhoben. Für den Summenwert des FKSI-DRS und die Symptomskalen Energie, Gewicht, Fatigue und Kurzatmigkeit zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab. Bei Auswertung des EQ-5D ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten seltener im Nivolumab- als im Everolimus-Arm auf (19% versus 37%). Die Rate der Therapieabbrucher aufgrund von Nebenwirkungen war im Nivolumab-Arm etwas niedriger (8% versus 13%).

Nebenwirkungen im Grad 3/4 unter Nivolumab waren Fatigue (2%), Anämie (2%), Diarrhoe (1%), Dyspnoe (1%), Pneumonitis (1%) und Hyperglykämie (1%). Fatigue (33%), Übelkeit (4%), Pruritus (14%), Diarrhoe (12%) und Exanthem/Akne (10%) waren auch die häufigsten aller Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegten Subgruppen und zweckmäßigen Vergleichstherapien. Zusätzlich identifiziert der Bericht prognostische Subgruppen nach dem MSKCC-Score (Synonym: Motzer-Score) als relevant für die Nutzenbewertung. Dieses Vorgehen ist problematisch:

- Die Auswertung war zwar präspezifiziert, die Studie aber nicht zum Nachweis eines signifikanten Unterschiedes innerhalb der drei Subgruppen angelegt. Das führt u. a. dazu, dass im IQWiG-Bericht auf der Basis von nur 124 randomisierten Patienten in der prognostisch ungünstigen Gruppe der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen berechnet wird. Das ist keine solide Basis für eine Festlegung des Zusatznutzens.
- Der MSKCC-Score wurde bei chemotherapeutisch oder IFN- α -behandelten Patienten in der Erstlinientherapie entwickelt und validiert. Es ist unklar, ob diese Risikofaktoren für eine völlig anders wirkende Immuntherapie zutreffen. Es ist ebenso unklar, ob sie auch für eine Zweitlinientherapie gelten. Die Analyse des IQWiG kann hypothesengenerierend sein, ist aber nicht ausreichend für definitive Aussagen.
- Aufgrund der recht kurzen Nachbeobachtungszeit liegen zu wenige Events vor, um in den Subgruppen „günstige Prognose“ und „intermediäre Prognose“ eine abschließende Bewertung vorzunehmen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Immuntherapie, Antiangiogenese und Inhibition des mTOR-Signalübertragungswegs sind die wirksamen Konzepte in der systemischen Therapie des Nierenzellkarzinoms. Dafür stehen sehr

unterschiedliche Arzneimittel auch in der Zweitlinientherapie zur Verfügung. Die optimale Sequenz- und/oder Kombinationstherapie ist bisher nicht etabliert.

Nivolumab führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Überlebenszeit, zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik und der Lebensqualität. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird nicht signifikant verlängert. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Everolimus, die Rate von Therapieabbrüchern ist ebenfalls niedriger.

Unklar ist die Bedeutung der PD-L1-Expression als prädiktiver Marker. In CheckMate 025 war die Expression von PD-L1 nicht diskriminierend für die Überlebenszeit.

Der G-BA bildet eine eigene Subgruppe für Patienten nach Vorbehandlung mit Temsirolimus. Das kann in Deutschland nur ein Teil der Patienten mit ungünstiger Prognose sein, entsprechend der Zulassung von Temsirolimus. Die Vergleichstherapie mit Sunitinib entspricht nicht der Behandlungsrealität. Besser wäre auch hier eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet. Diese Subgruppe ist wenig sinnvoll.

Die zusätzliche Subgruppenbildung im IQWiG-Bericht nach dem MSKCC-Score ist aus inhaltlichen und formalen Gründen nicht ausreichend belastbar für eine Nutzenbewertung.

Die langfristige Positionierung von Nivolumab wird auch vom Therapieziel abhängen. Eine Kontrolle des Tumorgeschehens (progressionsfreies Überleben) wird durch die beiden neuen Arzneimittel Cabozantinib und Lenvatinib, nicht aber durch Nivolumab erreicht. Ein deutlicher Vorteil von Nivolumab liegt in der Verbesserung der Lebensqualität und der geringen Nebenwirkungsrate.

5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Escudier B et al.: Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approached in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 27:3312-3318, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.19.5511](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5511)
3. Motzer RJ et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Cancer 116:4256-4265, 2010. DOI: [10.1002/cncr.25219](https://doi.org/10.1002/cncr.25219)
4. Sternberg CN et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 28:1061-1068, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764)
5. Rini BI et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet 387:1931-1939, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)
6. Hutson et al.: Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 32: 760-767, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.50.3961](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3961)
7. Motzer RJ et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 373:1803-1813, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665)
8. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 17: 917-927, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Lothar Bergmann (Universitätsklinik Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Dr. Thomas Gauler (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Dr. Friedrich Overkamp (OncoConsult Hamburg) und Prof. Dr. Michael Stähler (LMU – Klinikum der Stadt München, Campus Großhadern, Urologische Klinik und Poliklinik, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



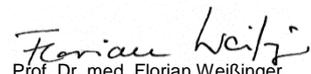
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Lüttner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand