

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

7. Dezember 2015

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

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)

veröffentlicht am 16. November 2015

Vorgangsnummer 2015-08-15-D-184

IQWiG Bericht Nr. 338

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Nivolumab BMS)
 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

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab ist das erste Verfahren zur Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC). Nivolumab ist zugelassen zur Zweitlinientherapie bei Plattenepithelkarzinomen. 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

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			DGHO
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	zusätzliche Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	ZVT Vorschlag
für Docetaxel geeignet	Doxetaxel	erheblich	Beleg	<75 Jahre	erheblich	Hinweis	Docetaxel
				≥75 Jahre	n.q. ¹	Anhaltspunkt	
für Docetaxel nicht geeignet	Best Supportive Care	n.q. ¹	Anhaltspunkt		kein	-	Erlotinib oder BSC

Legende: ¹n.q. – nicht quantifizierbar

Unsere Anmerkungen sind:

- Nivolumab führt im Vergleich mit Docetaxel zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Überlebenszeit, sowie zu Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens, der Remissionsrate und von Fatigue.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedrig, der Unterschied zu Docetaxel ist dramatisch.
- Die im IQWiG Bericht vorgeschlagene Subgruppenbildung bei einer Altersgrenze von 75 Jahren ist nicht sinnvoll. Alter ist bei Krebspatienten kein unabhängiger Parameter. Klinisch relevant sind vor allem Komorbidität und Allgemeinzustand.
- Offen ist die Diskussion zur Identifikation prädiktiver Biomarker. Der in der Publikation berichtete Biomarker „PD-L1-Expression auf Tumorzellen“ war in dieser Studie nicht prädiktiv.

2. Einleitung

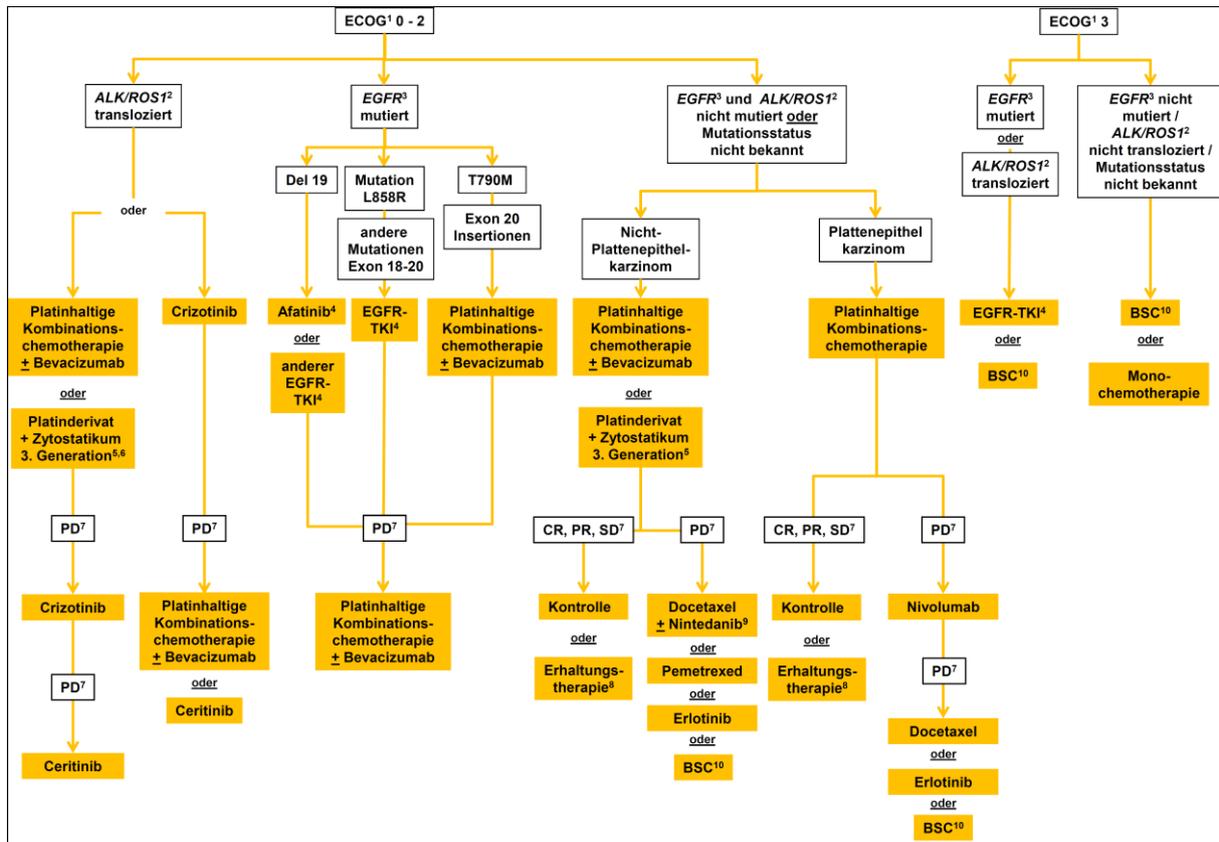
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2014 auf insgesamt 55.600 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebisbedingten Todesfälle verantwortlich. Lungenkrebs ist bei Männern die zweit-, bei Frauen die siebthäufigste Todesursache.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 2 dargestellt [2].

Bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Neben dem Allgemeinzustand und der Symptomatik orientiert sich auch die Zweitlinientherapie an der Histologie. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom wurde für Docetaxel, Erlotinib und Afatinib in randomisierten Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt [3-7], siehe Tabelle 2.

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms



Legende: ¹Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes; ; ²ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴Afatinib – Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit aktivierenden Exon 19-Deletionen; ⁵Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Taxane, Vinorelbin; ⁶bevorzugt Pemetrexed beim ALK+ NSCLC; ⁷CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁸Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Platteneithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ⁹nur bei Adenokarzinom; ¹⁰BSC – Best Supportive Care;

Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Platteneithelkarzinom der Lunge, nach Chemotherapie

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Shepherd, 2000 [3]	NSCLC ⁶	Best Supportive Care	Docetaxel	204	0 vs 7,7 ⁷	1,5 vs 2,4 p = 0,001	4,6 vs 7,0 p = 0,047
Fossella, 2000 [4]	NSCLC	Ifosfamid oder Vinorelbin	Docetaxel	238	0,8 vs 6,7 p = 0,036	1,8 vs 2,0 p = 0,093	5,6 vs 5,7 p = 0,025
Shepherd, 2005 [5]	NSCLC	Placebo	Erlotinib	731	0 vs 8,1 p < 0,001	1,8 vs 2,2 0,61 p < 0,001	4,7 vs 6,7 0,70 p < 0,001
Garrassino, NSCLC	NSCLC	Docetaxel	Erlotinib	222	15,5 vs 3,0	2,9 vs 2,4	8,2 vs 5,4

2013 [6]					p = 0,001	0,71 p = 0,02	0,73 p = 0,05
Soria, 2015 [7]	NSCLC, Plattenepithel	Erlotinib	Afatinib	759	3 vs 6 p = 0,05	1,9 vs 2,4 0,82 p = 0,04	6,8 vs 7,9 0,81 p = 0,008
Brahmer, 2015 [8]	NSCLC, Plattenepithel	Docetaxel	Nivolumab	272	9 vs 20 p = 0,008	2,8 vs 3,5 0,62 p < 0,001	6,0 vs 9,2 0,59 p < 0,001

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie bzw. Kontrolle;

Nivolumab gehört zu einer neuen Gruppe von Medikamenten der Immuntherapie. Das körpereigene Immunsystem kann durch eine Netzwerkregulation die Überreaktion aktivierter T Zellen blockieren. Dies geschieht durch Aktivierung des Programmed Cell Death 1 (PD-1) Rezeptors. Diese natürliche Blockade verhindert eine effektive Reaktion des Immunsystems auf maligne Zellen. Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Er blockiert die Apoptose aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Nivolumab ist zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms.

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Eine weitere Option wäre Erlotinib, ebenfalls in dieser Indikation zugelassen. Allerdings ergab eine kürzlich publizierte Studie Hinweise auf eine Überlegenheit von Docetaxel gegenüber Erlotinib [6]. Auch Afatinib kann Erlotinib überlegen sein [7]. Erlotinib ist als Option bei den Patienten geeignet, die nicht für eine Chemotherapie mit Docetaxel geeignet sind. Hier ist es eine Alternative zu Best Supportive Care.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 017, eine randomisierte, offene, Phase III-Studie. Sie wurde u. a. in Europa durchgeführt. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8]. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Bis zu dem Datenschnitt, der Grundlage des Dossiers des pU ist, war kein Therapiewechsel zwischen den Behandlungsarmen vorgesehen.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit 9,2 Monaten unter Nivolumab versus 6,0 Monaten im Docetaxel-Arm klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert. Der Hazard Ratio von 0,59 ist beeindruckend. Von besonderer klinischer Bedeutung ist der deutlich höhere Anteil von Überlebenden nach 1 Jahr mit 42,1% im Nivolumab- versus 23,7% im Docetaxel-Therapiearm.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die Kausalität des Unterschiedes im Gesamtüberleben wird durch die Analyse des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsraten unterstützt. Auch bei diesen beiden Parametern der Morbidität fand sich ein signifikanter Vorteil für Nivolumab.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) erfasst. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab bei Fatigue, nicht aber bei den anderen Parametern wie Dyspnoe, Husten u. a. Patient-Reported-Outcome wurde zusätzlich mittels des EQ-5D gemessen. Hier ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von Nivolumab.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt 7% unter Nivolumab viel seltener als unter Docetaxel mit 55% auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Fatigue (1%), Appetitlosigkeit (1%) und Leukozytopenie (1%). Fatigue war auch die häufigste aller Nebenwirkungen (16%) unter Nivolumab, gefolgt von Appetitlosigkeit (11%), Asthenie (10%), Übelkeit (9%) und Diarrhoe (8%). Bei subklassenspezifischen, immunvermittelten Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren wie Pneumonitis, Colitis, Hepatitis oder Hypophysitis fand sich in dieser Studie keine höhergradige Toxizität im Nivolumab-Arm. Die Rate an Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen war mit 3 vs. 10% seltener in der Nivolumab- als in der Docetaxel-Gruppe.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der fehlende Vergleich mit Erlotinib bei Patienten, die nicht für eine Chemotherapie mit Docetaxel geeignet sind, wird unkritisch aus den Vorgaben des G-BA übernommen.

Der IQWiG Bericht identifiziert das Alter als relevantes Subgruppenmerkmal, hier mit einer Grenze bei 75 Jahren. Alter ist kein unabhängiger Risikofaktor bei Krebspatienten. Klinisch relevanter sind Komorbidität und Allgemeinzustand.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge sind sehr begrenzt. Nivolumab ist bisher das Arzneimittel mit der größten Verbesserung der Überlebenszeit gegenüber dem bisherigen Standard. Dazu kommt eine hochgradige Verminderung der Nebenwirkungen gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel.

Offen bleibt die Frage nach der Relevanz von Biomarkern. Die wissenschaftliche Arbeit fokussiert sich zurzeit auf die Identifikation von Parametern, die ein gutes Ansprechen auf Nivolumab vorhersagen. An erster Stelle steht der immunhistochemische Nachweis von PD-1 bzw. PD-L1. In der Studie CheckMate 017 fand sich kein Unterschied zwischen hoch- und niedrig-exprimierenden Tumoren bezüglich des Ansprechens bzw. des Überlebens. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu Ergebnissen von Studien mit Checkpoint-Inhibitoren in anderen Indikationen, auch beim NSCLC. Möglicherweise ist PD-L1 für die Patienten mit Plattenepithelkarzinom kein geeigneter Biomarker. Ein weiterer, möglicher Biomarker ist die Rate genetischer Aberrationen.

Unklar ist auch die Wirksamkeit von Nivolumab bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Die Zulassungsstudie schloss vor allem Patienten im Stadium ECOG 0 und 1 ein. Die Zulassung macht diese Restriktion nicht. Die Daten für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand sind noch gering.

5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2015. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095–2103, 2000. PMID: 10811675
4. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. J Clin Oncol 18: 2354–62, 2000. PMID: 10856094
5. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123–132, 2005. PMID: 16014882
6. Garassino MC, Martelli O, Brogginini M et al.: Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type *EGFR* tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 14:981-988, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70310-3
7. Soria JC, Felip E, Cobo M et al.: Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 16:897-907, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6.
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:123-135, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende

Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär