



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Nivolumab**

Vom 4. Februar 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	18
6. Anhang .....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>30</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	30
2. Bewertungsentscheidung .....	30
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	30
2.2 Nutzenbewertung .....	30
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	30
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	30
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30
2.2.4 Therapiekosten .....	30
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>31</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	38
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	39
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	41

5.1	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	41
5.2	Stellungnahme: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.....	115
5.3	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	131
5.4	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH.....	156
5.5	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	162
5.6	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. ....	178
5.7	Stellungnahme: Celgene GmbH.....	184
5.8	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	194
5.9	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. ....	212
5.10	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH .....	215
5.11	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH .....	221
5.12	Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GmbH.....	228
5.13	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH.....	234
5.14	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	239
5.15	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. ....	245
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>254</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	254
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	274
3.	Addendum zur Nutzenbewertung .....	360

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Nivolumab als Wirkstoff des Arzneimittels Opdivo® wurde erstmals zugelassen mit dem Anwendungsgebiet: „OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert“. Die entsprechende Zulassung wurde am 19.06.2015 erteilt. Das Arzneimittel Opdivo® wurde mit Listung in der Lauer-Taxe am 15.07.2015 in Deutschland in den Verkehr gebracht. Der G-BA hat über die Nutzenbewertung von Nivolumab mit diesem Anwendungsgebiet am 7.01.2016 beschlossen.

Die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet von Nivolumab „Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen.“ wurde am 20.07.2015 erteilt. Diese Zulassung erfolgte für Nivolumab als Wirkstoff des Arzneimittels Nivolumab BMS, welches mit Listung in der Lauer-Taxe am 15.08.2015 in Deutschland in den Verkehr gebracht wurde.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO fristgerecht am 14. August 2015 ein Dossier beim G-BA eingereicht.

Im Verlauf des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens wurde die Zulassung des Arzneimittels Opdivo® um das vorliegende, neue Anwendungsgebiet erweitert (Zulassungsentscheid vom 28.10.2015) und die Zulassung des Arzneimittels Nivolumab BMS auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers widerrufen (Zulassungsentscheid vom 30.11.2015). Hintergrund dieses Vorgehens waren parallele Zulassungsverfahren für beide Anwendungsgebiete, mit der Absicht, anschließend beide Anwendungsgebiete in einem Arzneimittel zusammenzuführen. Die Angaben des vorliegenden Beschlusses beziehen sich daher auf das Arzneimittel Opdivo® und nicht auf das Arzneimittel Nivolumab BMS.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie eines vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) gemäß Fachinformation:

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie ist:

- Docetaxel

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Afatinib, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Vindesin, Vinorelbin

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use:  
Carboplatin

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet

davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommt.

Hinsichtlich der vorliegenden Tumorphistologie (plattenepitheliale Histologie) wird berücksichtigt, dass aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen (ALK-positives NSCLC) überwiegend bei Adenokarzinomen auftreten und nur selten bei plattenepithelialer Histologie. Deshalb ist davon auszugehen, dass aktivierende EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen. Daher werden Therapieoptionen, die auf aktivierenden EGFR-Mutationen sowie dem ALK-positiven NSCLC basieren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

- a) 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und anderen Nebenwirkungen erreicht wird.

### Begründung:

Der Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-017 zugrunde. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, in die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Tumorphistologie nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie eingeschlossen wurden. In der Studie CA209-017 wurden die Therapieeffekte von Nivolumab gegenüber Docetaxel in einem randomisierten, offenen Vergleich untersucht. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel). Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis November 2014 an 95 Zentren in 21 Ländern in Nord- und Südamerika, Australien sowie West- und Osteuropa durchgeführt.

Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Bewertung. Da jedoch nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1) eingeschlossen waren, lassen sich für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 oder höher) aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

Aufgrund einer Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 15.12.2014, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie vorzeitig beendet. Den Patienten im Docetaxel-Arm der Studie wurde danach eine Weiterbehandlung mit Nivolumab im Rahmen einer optionalen Extensionsphase angeboten. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 15.12.2014 und somit auf Daten, die noch nicht von einem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden zudem die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten aus dem Datenschnitt vom 30.07.2015 ergänzend herangezogen. Bis zu diesem Datenschnitt aus der Extensionsphase der Studie hatten insgesamt 6 Patienten ihre Therapie von Docetaxel auf Nivolumab gewechselt. Der Datenschnitt war zwar nicht prädefiniert, wurde jedoch auf Anforderung der Zulassungsbehörde (EMA) durchgeführt.

## **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79],  $p < 0,001$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81],  $p < 0,001$ ; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ( $< 75$  Jahre,  $\geq 75$  Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 3,5 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,8 Monate in der Docetaxel-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81],  $p < 0,001$ ).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie CA209-017 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *Symptomatik*

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der Studie CA209-017 mit dem Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen „Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)“ erhoben. In den vorgelegten Auswertungen war jedoch der Anteil der Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, insgesamt zu gering, um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Bereits zu Studienbeginn lagen für die Symptomatik lediglich für 69 % (Nivolumab-Gruppe) und 63 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf noch einmal weniger Patienten, für die Daten vorhanden waren. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.

Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Symptomatik vor. Aufgrund der unzureichenden Aussagekraft wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

### *Gesundheitszustand*

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie CA209-017 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Aus den vorgelegten Auswertungen ge-



hen jedoch keine ausreichend belastbaren Ergebnisse hervor, da auch hier der Anteil der Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, insgesamt zu gering war, um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Bereits zu Studienbeginn lagen für die Symptomatik lediglich für 72 % (Nivolumab-Gruppe) und 64 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf noch einmal weniger Patienten, für die Daten vorhanden waren. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-017 ebenfalls mit dem Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen „Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)“ erhoben. Hierfür werden die zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehenen Fragen aus dem Fragebogen herangezogen. Bereits zu Studienbeginn lagen lediglich für 69 % (Nivolumab-Gruppe) und 63 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten aus dieser Erhebung vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf Daten von nur knapp 65 % (Nivolumab-Gruppe) und 61 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten und sind somit nicht geeignet um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.

Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität vor. Aufgrund der unzureichenden Aussagekraft wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

### Nebenwirkungen

*Anmerkungen zu den vorliegenden Analysen:*

Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen umfassen auch solche Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, z.B. Ereignisse mit dem bevorzugten Term (*preferred term* = PT nach MedDRA<sup>2</sup>): „Maligne Lungenneoplasie“ oder „Knochenmetastasen“. Der Anteil an jenen unerwünschten Ereignissen aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ist bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ so hoch, das die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet bzw. nicht sinnvoll interpretierbar sind.

In Studie CA209-017 wurden unerwünschte Ereignisse mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen und zusätzlich 100 Tagen nach Behandlungsende erfasst. Die Daten nach 100 Tagen sind angesichts der längeren Beobachtungszeit relevant. Für diese Daten nach 100 Tagen sind allerdings die im Dossier dargelegten Analysen unzureichend, insbesondere da Auswirkungen, die sich allein aus der unterschiedlichen Beobachtungszeit ergeben, nicht hinreichend berücksichtigt worden sind.

Bezugnehmend auf diese Kritikpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme weitere Analysen zu unerwünschten Ereignissen vor. Diese Analysen sind allerdings nicht vollständig, insbesondere da entsprechende Subgruppenanalysen fehlen, obwohl in der Nutzenbewertung des IQWiG, u.a. für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)“, statistisch signifikante Unterschiede in den Subgruppenanalysen festgestellt worden waren. Aus den nachträglich vorgelegten Analysen wird für die vorliegende Bewertung nur die neue Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ herangezogen. Diese ermöglicht eine sinnvolle Beurteilung der Daten, da Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, die bei diesem Endpunkt einen relativ hohen Anteil ausmachen. Für diesen Endpunkt zeigte sich keine Effektmodifikation für die im Dossier vorgelegten Analysen, wes-

---

<sup>2</sup> Medical Dictionary for Regulatory Affairs

halb davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse aus der neuen Analyse, trotz fehlender Subgruppenanalysen, herangezogen werden können.

*Zu den Studienergebnissen:*

#### *Unerwünschte Ereignisse (gesamt)*

Hinsichtlich der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse in Studie CA209-017 wurde für nahezu jeden Patienten sowohl unter Behandlung mit Nivolumab als auch unter Behandlung mit Docetaxel mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden nur ergänzend herangezogen.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 34,4 % der Patienten auf und somit bei einem geringeren Anteil der Patienten als in der Docetaxel-Gruppe, der bei 51,2 % lag. Zudem zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE eine statistisch signifikante Verringerung von SUE im Vergleich von Nivolumab gegenüber Docetaxel (Hazard Ratio: 0,38 [0,25; 0,58],  $p < 0,001$ ).

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)*

Auch bei den in beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) zeigen die Ergebnisse einen Vorteil für Nivolumab auf. So trat bei 43,5 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf und somit bei deutlich weniger Patienten im Vergleich zu 72,1 % der Patienten in der Docetaxel-Gruppe. Dieser deutliche Unterschied zeigt sich auch in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Hazard Ratio: 0,25 [0,17; 0,36],  $p < 0,001$ ).

Für diese Ergebnisse zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ( $< 75$  Jahre,  $\geq 75$  Jahre). Demnach liegt zwar sowohl für die Subgruppe der unter 75-jährigen als auch für die Subgruppe der über 75-jährigen ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab vor, allerdings mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Effektschätzers. Da sich die Ergebnisse für die Subgruppen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und des Ausmaßes des Effekts nicht von dem der Gesamtpopulation unterscheiden, ergibt sich hieraus kein relevanter Unterschied für die Bewertung des Zusatznutzens.

#### *Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

In der Nivolumab-Gruppe haben deutlich weniger Patienten die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe (10,7 % versus 20,2 %). Auch in der Auswertung für die mediane Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab (Hazard Ratio: 0,31 [0,16; 0,62],  $p < 0,001$ ).

#### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Bei den häufig dokumentierten unerwünschten Ereignissen, bei denen potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten („spezifische unerwünschte Ereignisse“), zeigt sich in einer rein qualitativen Beurteilung auf Basis der Gesamtraten ein Vorteil für Nivolumab.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen konsistent einen geringeren Schaden für die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel und somit einen Zusatznutzen für Nivolumab durch die Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel.

### Gesamtbewertung

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegen Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel) vor.

Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse, dass mit der Behandlung mit Nivolumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel erzielt wird, deren Ausmaß als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Nivolumab zeigt sich im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen. Zudem ist das Risiko für einen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für Nivolumab deutlich geringer als für Docetaxel. Neben den konsistent positiven Effekten von Nivolumab auf die vorliegenden Endpunkte wird in der Gesamtbewertung berücksichtigt, dass sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik als auch zur Lebensqualität der Patienten aussagekräftige Daten fehlen.

Zusammengenommen wird für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

b) 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

**Begründung:**

Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

Es liegt keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber einer Best-Supportive-Care vor. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus Studie CA209-017 (Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist) auf Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand der vorgelegten Studiendaten als nachgewiesen angesehen werden, dass die Kriterien, die bei der Wahl der Therapie für bzw. gegen eine Behandlung mit Docetaxel sprechen, insbesondere der Allgemeinzustand der Patienten, keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Nivolumab sowie die Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie haben sollen.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die angegebene Größe der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt in einer größtenteils plausiblen Größenordnung, wenn auch die Ober- und Untergrenze insgesamt vermutlich unterschätzt sind:

Einerseits liegt bereits bei der Ermittlung der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom eine Unterschätzung vor, da der pharmazeutische Unternehmer die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015 als Obergrenze für seine Berechnungen heranzieht wohingegen das IQWiG diesen Wert als Untergrenze verwendet und die Addition der Prävalenz des Jahres 2014 und Inzidenz des Jahres 2015 zur Abschätzung der absoluten Obergrenze heranzieht. Hierdurch würde eine größere Spanne der Patienten mit Lungenkarzinom resultieren.

Andererseits liegt wahrscheinlich bei Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, eine Überschätzung vor, da in den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers unter anderem unklar bleibt, wie viele Patienten eine Zweitlinienchemotherapie beginnen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (vorliegend: ECOG Performance-Status 2 und höher) liegen keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Januar 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

c) 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 <sup>3</sup>	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen <sup>3</sup>	1	17

d) 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 <sup>3</sup>	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

<sup>3</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

#### e) 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg <sup>4</sup>	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	141,8 mg <sup>5</sup>	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg

#### f) 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg <sup>4</sup>	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

<sup>4</sup> Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

<sup>5</sup> Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m<sup>2</sup>.

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nivolumab	731,65 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	689,98 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 39,90 € <sup>7</sup> ]
	1 803,94 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 702,42 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 99,75 € <sup>7</sup> ]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 65,76 € <sup>7</sup> ]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2016

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. Mai 2015 eingegangen am 7. Mai 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Juli 2015 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. August 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. August 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2015 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Januar 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.



## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Dezember 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Januar 2016 19. Januar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)**

#### **Vom 4. Februar 2016**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2015 (BAnz AT 15.03.2016 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in dem Anwendungsgebiet „Als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms.“ gemäß dem Beschluss vom 07. Januar 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## Nivolumab

Beschluss vom: 4. Februar 2016

In Kraft getreten am: 4. Februar 2016

BAnz AT 05.04.2016 B2

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20.07.2015):**

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Docetaxel

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Studie CA209-017: Nivolumab vs. Docetaxel<sup>1</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <i>Datenschnitt: 15.12.2014</i>	135	9,23 [7,33; 13,27]  <i>86 (63,7)</i>	137	6,01 [5,13; 7,33]  <i>113 (82,5)</i>	HR: 0,59 [0,44; 0,79] p < 0,001 AD: +3,22 Monate
Gesamtüberleben <i>Datenschnitt: 30.07.2015<sup>b,c</sup></i>	135	9,23 [7,33; 12,62]  <i>103 (76,3)</i>	137	6,01 [5,29; 7,39]  <i>123 (89,8)</i>	HR: 0,62 [0,47; 0,81] p < 0,001 AD: +3,22 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>d</sup>	135	3,48 [2,14; 4,86]  <i>105 (77,8)<sup>e</sup></i>	137	2,83 [2,10; 3,52]  <i>122 (89,1)<sup>e</sup></i>	HR: 0,62 [0,47; 0,81] p < 0,001 AD: +0,65 Monate
Symptomatik (LCSS)	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
LCSS	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-32)

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>g,h</sup>					
	131	0,30 [0,26; 0,49]  127 (96,9)	129	0,16 [0,13; 0,23]  125 (96,9)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <sup>c,g,i</sup>					
	131	n. b. [7,26; n. b.]  45 (34,4)	129	2,60 [1,58; n. b.]  66 (51,2)	HR: 0,38 [0,25; 0,58] p < 0,001 AD: n.b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4) <sup>g,h</sup>					
	131	9,56 [4,70; n. b.]  57 (43,5)	129	0,33 [0,26; 0,92]  93 (72,1)	HR: 0,25 [0,17; 0,36] p < 0,001 AD: +9,23 Monate
Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse <sup>g,h</sup>					
	131	n. b. [n. b.; n. b.]  14 (10,7)	129	n. b. [6,83; n. b.]  26 (20,2)	HR: 0,31 [0,16; 0,62] p < 0,001
Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Docetaxel		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>g</sup>					
Myalgie	131	3 (2,3)	129	15 (11,6)	
Periphere Neuropathie	131	4 (3,1)	129	15 (11,6)	
Alopezie	131	1 (0,8)	129	29 (22,5)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE mit CTCAE Grad 3-4)	131	5 (3,8)	129	50 (38,8)	
<p>a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b: ohne Zensierung der Patienten mit Behandlungswechsel (insg.6 Patienten im Docetaxel-Arm)</p> <p>c: Daten aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung A15-32</p> <p>d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>e: Eigene Berechnung.</p> <p>f: Anteil der in die Auswertung eingegangenen Patienten zu gering</p> <p>g: Ereignisse, die zwischen erster Dosis und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p>					

berichtet wurden

h: beinhalten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückgehen

i: ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:  
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:  
ca. 3 700 – 5 200
- b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:  
ca. 500 – 800

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12.01.2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003840/WC500190651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (vorliegend: ECOG Performance-Status 2 und höher) liegen keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	22 596,40 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	<b>A. 377 €</b>

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Februar 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)**

**Vom 4. Februar 2016**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2015 (BANz AT 15.03.2016 B5), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in dem Anwendungsgebiet „Als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms.“ gemäß dem Beschluss vom 7. Januar 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Nivolumab**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juli 2015):

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1. Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2. Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1. Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Studie CA209-017: Nivolumab vs. Docetaxel<sup>1</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle  Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben Datenschnitt: 15.12.2014	135	9,23 [7,33; 13,27] 86 (63,7)	137	6,01 [5,13; 7,33] 113 (82,5)	HR: 0,59 [0,44; 0,79] p < 0,001 AD: + 3,22 Monate
Gesamtüberleben Datenschnitt: 30.07.2015 <sup>b, c</sup>	135	9,23 [7,33; 12,62] 103 (76,3)	137	6,01 [5,29; 7,39] 123 (89,8)	HR: 0,62 [0,47; 0,81] p < 0,001 AD: + 3,22 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>d</sup>	135	3,48 [2,14; 4,86] 105 (77,8) <sup>e</sup>	137	2,83 [2,10; 3,52] 122 (89,1) <sup>e</sup>	HR: 0,62 [0,47; 0,81] p < 0,001 AD: + 0,65 Monate
Symptomatik (LCSS)	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
LCSS	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				
Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle  Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>g, h</sup>	131	0,30 [0,26; 0,49] 127 (96,9)	129	0,16 [0,13; 0,23] 125 (96,9)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>c, g, i</sup></b>					
	131	n. b. [7,26; n. b.] 45 (34,4)	129	2,60 [1,58; n. b.] 66 (51,2)	HR: 0,38 [0,25; 0,58] p < 0,001 AD: n. b.
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)<sup>g, h</sup></b>					
	131	9,56 [4,70; n. b.] 57 (43,5)	129	0,33 [0,26; 0,92] 93 (72,1)	HR: 0,25 [0,17; 0,36] p < 0,001 AD: + 9,23 Monate
<b>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse<sup>g, h</sup></b>					
	131	n. b. [n. b.; n. b.] 14 (10,7)	129	n. b. [6,83; n. b.] 26 (20,2)	HR: 0,31 [0,16; 0,62] p < 0,001

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-32)



Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>g</sup>				
Myalgie	131	3 (2,3)	129	15 (11,6)
Periphere Neuropathie	131	4 (3,1)	129	15 (11,6)
Alopezie	131	1 (0,8)	129	29 (22,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE mit CTCAE Grad 3 – 4)	131	5 (3,8)	129	50 (38,8)

a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  
b: ohne Zensurierung der Patienten mit Behandlungswechsel (insgesamt 6 Patienten im Docetaxel-Arm)  
c: Daten aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung A15-32  
d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers  
e: Eigene Berechnung  
f: Anteil der in die Auswertung eingegangenen Patienten zu gering  
g: Ereignisse, die zwischen erster Dosis und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden  
h: beinhalten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind  
i: ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind  
Verwendete Abkürzungen:  
AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:  
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
  1. Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:  
ca. 3 700 bis 5 200
  2. Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:  
ca. 500 bis 800
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung  
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Januar 2016):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003840/WC500190651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf)  
Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.  
Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.  
Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (vorliegend: ECOG Performance-Status 2 und höher) liegen keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1. Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Nivolumab	106 465,32 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Docetaxel	22 596,40 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



## Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

## 2. Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Februar 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. August 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Nivolumab \(neues Anwendungsgebiet\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Nivolumab BMS/Opdivo®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen  
Stellungnahmeverfahrens:** 16.11.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.12.2015
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-08-15-D-184 )

- [Modul 1 \(173.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-922/2015-08-12_Modul1_Nivolumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-922/2015-08-12\\_Modul1\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-922/2015-08-12_Modul1_Nivolumab.pdf))
- [Modul 2 \(369.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-923/2015-08-12_Modul2_Nivolumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-923/2015-08-12\\_Modul2\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-923/2015-08-12_Modul2_Nivolumab.pdf))
- [Modul 3 \(875.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12\\_Modul3B\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf))
- [Modul 4 \(3.0 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12_Modul4B_Nivolumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12\\_Modul4B\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12_Modul4B_Nivolumab.pdf))
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO \(203.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-927/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-927/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf>)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(4.7 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-186/2015-06-26_Informationen-zVT_Nivolumab_neues-AWG.pdf) ([https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-186/2015-06-26\\_Informationen-zVT\\_Nivolumab\\_neues-AWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-186/2015-06-26_Informationen-zVT_Nivolumab_neues-AWG.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Nivolumab BMS)

Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie ist:

- Docetaxel

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Juni 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen*

*Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.11.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(685.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_neues-AWG.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_neues-AWG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_neues-AWG.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.12.2015
- Mündliche Anhörung: 21.12.2015

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Nivolumab - 2015-08-15-D-184*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.12.2015** elektronisch an den G-BA

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2015-08-15-D-184* ) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.12.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2015 unter

[nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- **Verfahren vom 15.07.2015 (Beschlussfassung wird vorbereitet)**

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/>)

## **2. Ablauf der mündlichen Anhörung**

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.12.2015 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### **Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Nivolumab**

Stand: 15.12.2015

#### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
  
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
  
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
  
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
  
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
  
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.12.2015
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.	07.12.2015
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	07.12.2015
AstraZeneca GmbH	03.12.2015
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.12.2015
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	07.12.2015
Celgene GmbH	04.12.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.	07.12.2015
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	07.12.2015
Lilly Deutschland GmbH	03.12.2015
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	07.12.2015
MSD Sharp & Dohme GmbH	07.12.2015
Novartis Pharma GmbH	07.12.2015
Roche Pharma AG	03.12.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	07.12.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Dr. Hartrampf Fr. Dr. Kupas Hr. Neugebauer Fr. Plesnila-Frank
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.	Hr. Dr. Eberhardt Hr. Prof. Dr. Wolf
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Dr. Ludwig Hr. Dr. Spehn
AstraZeneca GmbH	Hr. Dr. Goebel Fr. Zimmermann
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Aßmann Fr. Dr. Atz
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Fr. Marquardt Hr. Schindler

Celgene GmbH	Fr. Briswalter Hr. Winter
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	Hr. Prof. Dr. Grohé
Lilly Deutschland GmbH	Hr. Borchardt-Wagner Fr. Dr. Wunderle
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Johannes Hr. Meier
MSD Sharp & Dohme GmbH	Hr. Dr. Schulz Fr. Dr. Wendel-Schrief
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. Michels Hr. Stengel
Roche Pharma AG	Fr. Dr. Gail Hr. Dr. Köhler
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Hr. Dr. Hartrampf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kupas	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Neugebauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Plesnila-Frank	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.</b>						
Hr. Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wolf	nein	ja	ja	ja	nein	nein
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</b>						
Hr. Prof. Dr. Ludwig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Hr. Dr. Goebel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Zimmermann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Fr. Dr. Aßmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Fr. Dr. Atz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</b>						
Fr. Marquardt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Schindler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Celgene GmbH</b>						
Fr. Briswalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Winter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.</b>						
Hr. Prof. Dr. Wör- mann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.</b>						
Hr. Prof. Dr. Grohé	nein	nein	ja	nein	ja	nein
<b>Lilly Deutschland GmbH</b>						
Hr. Borchardt- Wagner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Wunderle	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<b>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</b>						
Hr. Dr. Johannes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Meier	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Hr. Dr. Schulz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Wendel- Schrief	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Fr. Dr. Michels	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Stengel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Fr. Dr. Gail	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Köhler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.</b>						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein



## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	7. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo® im Anwendungsgebiet B des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen (Vorgangsnummer 2015-08-15-D-184) IQWiG-Berichte – Nr. 338, Dossierbewertung, A15-32, Version 1.0, 12.11.2015
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die nun vorliegenden Daten des zweiten Datenschnitts mit mindestens 18 Monaten Nachbeobachtungszeit gezeigt. Daran schließt sich die Diskussion wichtiger Aspekte an, die im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

### **Fragestellung 1: Direkter Vergleich von Nivolumab vs. Docetaxel (CA209-017)**

BMS legt mit der Studie CA209-017 adäquate Evidenz vor, um einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Verträglichkeit gegenüber Docetaxel unabhängig vom Alter zu belegen.

Das IQWiG erkennt für alle Patienten der Studie CA209-017 einen Zusatznutzen an, nimmt jedoch eine Aufteilung der Patientenpopulation nach Alter mit unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlicher Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Zudem erachtet das IQWiG die vorgelegten Analysen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie zur Morbidität und Lebensqualität als nicht verwertbar. Darüber hinaus sieht das IQWiG für den erheblichen Zusatznutzen bei den unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 3-4 lediglich einen Anhaltspunkt.

Aus der vertiefenden Darstellung dieser Stellungnahme geht hervor, dass BMS weder eine methodische noch eine medizinische Rationale für die Aufteilung der Patientenpopulation nach Alter und daher auch nicht die unterschiedliche Ergebnissicherheit und das unterschiedliche Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Abhängigkeit vom Alter nachvollziehen kann.

BMS legt ergänzend neue Sensitivitätsanalysen zu den SUE und UE Grad 3-4 vor, die die geäußerte Kritik des IQWiG berücksichtigen. Ihr Ergebnis bestätigt den Vorteil in der Verträglichkeit von Nivolumab gegenüber Docetaxel. Darüber hinaus ergibt sich für die UE Grad 3-4 ein Hinweis anstatt eines Anhaltspunkts für den erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab. Die insgesamt vorgelegten Analysen zur Lebensqualität gemessen mittels der anerkannten Instrumente Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) und European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) können eine Verbesserung der Lebensqualität für Patienten mit Nivolumab-Behandlung zeigen.

Somit ergibt sich im Vergleich zur Standardtherapie Docetaxel ein erheblicher Zusatznutzen von Nivolumab sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei der Verbesserung der Verträglichkeit und zwar unabhängig vom Alter der Patienten.

### **Fragestellung 2: Docetaxel-ungeeignete Patienten**

Der G-BA hatte eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr angezeigt ist. Dies sind gemäß G-BA vor allem Patienten für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt, insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status (ECOG PS) 4, 3 und gegebenenfalls 2 (Docetaxel-ungeeignete Patienten). Laut IQWiG sei die Übertragung des Zusatznutzens von Docetaxel-geeigneten auf Docetaxel-ungeeignete Patienten nicht möglich. Somit lägen keine verwertbaren Daten vor und folglich sei ein Zusatznutzen von Nivolumab bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten nicht belegt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für Docetaxel-ungeeignete Patienten liegen nach Ansicht von BMS durchaus verwertbare Daten aus der vorgelegten Evidenz vor. Die Übertragbarkeit der Daten ist insbesondere durch die großen, statistisch hoch signifikanten Effekte von Nivolumab gerechtfertigt. Zudem konnte mit der Studie CA209-153 gezeigt werden, dass Nivolumab auch bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten sicher und effektiv eingesetzt werden kann. Es ist somit davon auszugehen, dass auch ein Teil der Docetaxel-ungeeigneten Patienten, für die bislang keine weitere aktive Therapie, sondern ausschließlich Best-Supportive-Care (BSC) angeboten werden konnte, nun sehr wohl von der Therapie mit Nivolumab profitieren können.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung und der besonderen Versorgungssituation der Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, für die Docetaxel nicht angezeigt ist.

Eine vertiefende Darstellung und Begründung der oben genannten Punkte sind im Teil zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung dieser Stellungnahme aufgeführt.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Seite 14, letzter Absatz bis Seite 15, 1. Absatz	<p><b>Zweiter Datenschnitt zum Gesamtüberleben von CA209-017</b></p> <p>Die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) CA209-017 an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie wurde vorzeitig auf Empfehlung des unabhängigen Datenkontrollkomitees (Data Monitoring Committee, DMC) beendet, da die formale Interimsanalyse für den primären Endpunkt Gesamtüberleben die vorher festgelegten Abbruchkriterien erfüllte und die Überlegenheit von Nivolumab gegenüber Docetaxel zeigte. Der finale klinische Studienbericht und die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich somit auf den Datenschnitt vom 15. Dezember 2014. Nach ihrer vorzeitigen Beendigung wurde die Studie als Extensionsstudie mit der Möglichkeit des Cross-Overs von Docetaxel zu Nivolumab fortgeführt.</p> <p>Aus dieser Extensionsphase liegt nun der Datenschnitt vom 30. Juli 2015 mit mindestens 18-monatiger Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben vor. Diese Ergebnisse zum Gesamtüberleben unterstützen die Nutzenableitung, die auf dem Datenschnitt vom 15. Dezember 2014 beruht. In der Zeit zwischen den beiden Datenschnitten waren sechs Patienten aus dem Docetaxel-Arm in den Nivolumab-Arm gewechselt. Trotz der nur geringen Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab durch das Cross-Over wurde das HR von Nivolumab vs. Docetaxel: 0,59 (95 %-KI: 0,44; 0,79), <math>p = 0,0002</math> (Datenschnitt vom 15.12.2014, Tabelle 4-18 in Modul 4 B (1)) bestätigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtüberleben (mindestens 18-Monate Nachbeobachtung):</li> </ul>	<p>Der Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-017 zugrunde. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, in die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Tumorphistologie nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie eingeschlossen wurden. In der Studie CA209-017 wurden die Therapieeffekte von Nivolumab gegenüber Docetaxel in einem randomisierten, offenen Vergleich untersucht. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel). Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis November 2014 an 95 Zentren in 21 Ländern in Nord- und Südamerika, Australien sowie West- und Osteuropa durchgeführt.</p> <p>Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Bewertung. Da jedoch nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1) eingeschlossen waren, lassen sich für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 oder höher) aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.</p> <p>Aufgrund einer Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 15.12.2014, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte,</p>

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><b>HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,62 (95 %-KI: 0,47; 0,81), p = 0,0004.</b> (Datenschnitt vom 30. Juli 2015 <i>ohne</i> Zensierung der Cross-Over-Patienten, Tabelle 2 im Anhang)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtüberleben (mindestens 18-Monate Nachbeobachtung): <b>HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,62 (95 %-KI: 0,48; 0,81), p = 0,0004.</b> (Datenschnitt vom 30. Juli 2015 <i>mit</i> Zensierung der Cross-Over-Patienten, Tabelle 3 im Anhang)</li> </ul> <p><b>Fazit:</b> Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts bestätigen den erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben.</p>	<p>wurde die Studie vorzeitig beendet. Den Patienten im Docetaxel-Arm der Studie wurde danach eine Weiterbehandlung mit Nivolumab im Rahmen einer optionalen Extensionsphase angeboten. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 15.12.2014 und somit auf Daten, die noch nicht von einem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden zudem die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten aus dem Datenschnitt vom 30.07.2015 ergänzend herangezogen. Bis zu diesem Datenschnitt aus der Extensionsphase der Studie hatten insgesamt 6 Patienten ihre Therapie von Docetaxel auf Nivolumab gewechselt. Der Datenschnitt war zwar nicht prädefiniert, wurde jedoch auf Anforderung der Zulassungsbehörde (EMA) durchgeführt.</p> <p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], p &lt; 0,001). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], p &lt; 0,001; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p>
Textstellen werden zu den einzelnen Anmerkungen im	<p><b>Fragestellung 1: Direkter Vergleich Nivolumab vs. Docetaxel (CA209-017)</b></p> <p>BMS legt mit der Studie CA209-017 adäquate Evidenz vor, um einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Verträglichkeit gegenüber Docetaxel unabhängig vom Alter zu belegen.</p> <p>Das IQWiG erkennt für alle Patienten der Studie CA209-017 einen Zu-</p>	Siehe oben

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Folgenden genannt	satznutzen an, nimmt jedoch eine Aufteilung der Patientenpopulation nach Alter mit unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlicher Ergebnissicherheit des Zusatznutzens vor. Zudem erachtet das IQWiG die vorgelegten Analysen zu den SUE sowie zur Morbidität und Lebensqualität gemessen mittels LCSS und EQ-5D als nicht verwertbar. Darüber hinaus sieht das IQWiG für den erheblichen Zusatznutzen bei den UE Grad 3-4 lediglich einen Anhaltspunkt (2). Diesem Vorgehen widerspricht BMS. Die Position von BMS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt.	
Seite 5, Zeile 24-31 und Seite 7, vorletzter Absatz bis Seite 8, 2. Absatz und Seite 25, 1. bis 2. Absatz und	<p><b>Anmerkung 1.1: Subgruppenanalysen zum Merkmal Altersgruppe II (&lt; 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)</b></p> <p>BMS begrüßt, dass das IQWiG für alle Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel geeignet sind, einen Zusatznutzen für Nivolumab anerkennt. Im Gegensatz zum IQWiG hat BMS jedoch auf Basis der Zulassungsstudie CA209-017 einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Studienpopulation - unabhängig vom Alter - abgeleitet.</p> <p>In der Studie CA209-017 waren drei Altersgruppen-Definitionen prä-spezifiziert, darunter die Altersgruppe I (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und die Altersgruppe II (&lt; 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), die sämtlich auch im Dossier dargestellt wurden.</p> <p>Das IQWiG nimmt basierend auf den Ergebnissen des Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Aufteilung der Patientenpopulation vor. Durch diese Aufteilung ergäbe sich lt. IQWiG in der Gesamtschau in der Subgruppe &lt; 75 Jahre ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab und in der Subgruppe ≥ 75 Jahre ein Anhaltspunkt für einen</p>	Siehe oben



Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Seite 29, 1. Absatz bis Seite 30, 2. Absatz und Seite 33, letzter Absatz bis Seite 35, 1. Absatz	<p>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab.</p> <p>BMS ist überzeugt, dass der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abzuleiten ist. Zum einen stützen sich die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Altersgruppe II für die Gruppe <math>\geq 75</math> Jahre für den Endpunkt Gesamtüberleben auf wenige Patienten (11 Patienten im Nivolumab-Arm gegenüber 18 Patienten im Docetaxel-Arm). Zudem zeigt sich bei der Altersgruppe I mit Trennpunkt 65 Jahre kein Hinweis auf eine Interaktion. Des Weiteren wurde in der Studie nicht nach Alter stratifiziert, so dass etwaige Inbalancen zwischen den Behandlungsgruppen insbesondere in kleinen Populationen zu Zufallsbefunden führen können. Aus diesen Gründen in Zusammenhang mit den Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen (siehe IQWiG-Methoden (3) und Modul 4 B: S. 49f) kann davon ausgegangen werden, dass es sich um einen zufälligen Effekt handelt.</p> <p>Eine entsprechende Bewertung des Sachverhalts wurde auch durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) vorgenommen, der die entsprechende Subgruppenanalyse ebenfalls vorlag. Die EMA hielt die Daten für nicht geeignet, um daraus Schlussfolgerungen für die Patientengruppe <math>\geq 75</math> Jahre zu ziehen und begründet dies mit den geringen Patientenzahlen in Verbindung mit dem ungleich verteilten ECOG Performance Status (ECOG PS) in den beiden Subgruppen: <i>„In the patients aged <math>\geq 75</math> years, the magnitude of the effect seems lower, although it should be interpreted with caution due to the small sample size (nivolumab <math>n = 11</math>, docetaxel <math>n = 18</math>) and the observed unbalance for ECOG PS between the two groups. The subgroup of patients age <math>\geq 65</math> years showed a response in favour of nivolumab (nivolumab <math>n = 56</math>, median OS 7.57 months [95 % CI 5.26-15.34]; docetaxel <math>n =</math> median OS 5.8 months [95 % CI 4.83-7.69] HR 0.70 (95 % CI 5.26-1.06). Data</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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><i>from patients 75 years of age or older are too limited to draw conclusions on this population” (4). Entsprechende Aussagen sind auch in der Fachinformation enthalten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1; (5)). Der Zusatznutzen ist daher basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abzuleiten.</i></p> <p>Ungeachtet dessen, dass die Aufteilung der Population anhand ihres Alters nicht sachgerecht erscheint, erfolgt die Ableitung eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens für die Patienten <math>\geq 75</math> Jahre durch das IQWiG in unzutreffender Weise. Selbst bei Aufteilung der Patientengruppe nach der Altersgruppe II, wie vom IQWiG empfohlen, ergäbe sich für jede der beiden Altersgruppen in der Gesamtschau ein erheblicher Zusatznutzen.</p> <p>So erkennt das IQWiG auch für Patienten <math>\geq 75</math> Jahre für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE sowie schwere UE (CTCAE Grad 3-4) jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab an. Weiterhin erkennt das IQWiG auch bei den vom Institut selbst selektierten spezifischen UE einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie) bzw. einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE mit CTCAE Grad 3-4)) an. Der erhebliche Zusatznutzen von Nivolumab für Patienten <math>\geq 75</math> Jahre stützt sich somit auf mehrere patientenrelevante Verträglichkeitsendpunkte.</p> <p>Dass dieser insgesamt erhebliche Zusatznutzen von Nivolumab für Patienten <math>\geq 75</math> Jahre auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen herabgestuft wird, begründet das IQWiG damit, dass für Patienten <math>\geq 75</math> Jahre für den Endpunkt Gesamtüberleben „kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen“ vorläge und aufgrund der Lage des Effektschät-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>zers und der Breite des Konfidenzintervalls „ein bedeutsamer negativer Effekt von Nivolumab in dieser Patientengruppe nicht sicher ausgeschlossen werden“ könne (Dossierbewertung A15-32, Nivolumab, 12.11.2015: S. 7).</p> <p>Das IQWiG stuft den Zusatznutzen sowohl im Ausmaß als auch in der Wahrscheinlichkeit durch die Interpretation der Ergebnisse für das Gesamtüberleben herab. Dieses Vorgehen ist nicht gerechtfertigt. Für das Gesamtüberleben besteht bei den Patienten <math>\geq 75</math> Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und Docetaxel mit einem breiten Konfidenzintervall (95 %-KI: 0,76; 4,51, <math>p = 0,1669</math>). Aus der Lage des Punktschätzers (HR = 1,85) lässt sich gerade bei nicht signifikanten Ergebnissen mit breiten Konfidenzintervallen weder ein positiver noch ein negativer Effekt bzgl. des Zusatznutzens ableiten. BMS folgt an dieser Stelle dem Vorgehen des IQWiG nicht, dass ein nicht signifikantes Ergebnis negativ saldierend in die Ermittlung des Zusatznutzens eingeht. Vielmehr ergibt sich basierend auf dem vom IQWiG abgeleiteten Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den Endpunkten zu UE ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab auch für die Patienten <math>\geq 75</math> Jahre.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Altersgruppe II (&lt; 75 Jahre vs. <math>\geq 75</math> Jahre) für den Endpunkt Gesamtüberleben sind aufgrund statistischer Unschärfe nicht aussagekräftig genug, um daraus eine Aufteilung der Population abzuleiten. Zudem können sie nicht negativ saldierend dafür verwendet werden, sowohl das Ausmaß als auch die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens herabzustufen. Auch bei separater Betrachtung der beiden Altersgruppen ergäbe sich in der Gesamtschau ein erheblicher Zusatznutzen. Folgerichtig ist für Nivo-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	lumab ein erheblicher Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Studie CA209-017 abzuleiten.	
Seite 6, 2. bis 4. Absatz  und  Seite 26, letzter Absatz bis Seite 27, 3. Absatz  und  Seite 51, ab dem 2. Absatz	<p><b>Anmerkung 1.2: UE-Auswertungen ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankung für SUE und UE Grad 3-4</b></p> <p>Das IQWiG bewertet die Analysen der SUE aufgrund enthaltener Ereignisse, die zum Progress der Grunderkrankung gehören, nicht. BMS hält die vorgelegte Hauptanalyse zu den SUE indes nach wie vor für richtig und geeignet. Zusätzlich legt BMS nun eine Sensitivitätsanalyse für die SUE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung vor, die den erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für die SUE bestätigt.</p> <p>Das IQWiG begründet die Nichtberücksichtigung der Analysen zu den SUE damit, dass die „vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu SUE [...] aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar“ seien (Dossierbewertung A15-32, Nivolumab, 12.11.2015: S. 6). „Für die Bewertung wäre es aber erforderlich, Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ohne die Erfassung der Krankheitsprogression heranzuziehen, um eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Nivolumab zu ermöglichen“ (Dossierbewertung A15-32, Nivolumab, 12.11.2015: S. 51).</p>	<p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen umfassen auch solche Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, z.B. Ereignisse mit dem bevorzugten Term (<i>preferred term</i> = PT nach MedDRA<sup>1</sup>): „Maligne Lungenneoplasie“ oder „Knochenmetastasen“. Der Anteil an jenen unerwünschten Ereignissen aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ist bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ so hoch, dass die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet bzw. nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>In Studie CA209-017 wurden unerwünschte Ereignisse mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen und zusätzlich 100 Tagen nach Behandlungsende erfasst. Die Daten nach 100 Tagen sind angesichts der längeren Beobachtungszeit relevant. Für diese Daten nach 100 Tagen sind allerdings die im Dossier dargelegten Analysen unzureichend, insbesondere da Auswirkungen, die sich allein aus der unterschiedlichen Be-</p>

<sup>1</sup> Medical Dictionary for Regulatory Affairs

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Des Weiteren bestand lt. IQWiG für den Endpunkt UE Grad 3-4 eine Unsicherheit, wie mit einer Progression der Grunderkrankung bei der Erfassung der Ereignisse zu verfahren war. Nach Analyse der Ergebnisse schlussfolgert das IQWiG: „Unter diesem Endpunkt wurden 3,1 bis 10,7 % der Ereignisse (Nivolumab-Arm) und 2,3 bis 7,0 % der Ereignisse (Docetaxel-Arm) als Progressionsereignisse erfasst. Der Effekt zugunsten von Nivolumab war jedoch so deutlich, dass die Mitberücksichtigung der Ereignisse der Krankheitsprogression diesen Effekt nicht infrage stellt und die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis für die Nutzenbewertung ausreichend sicher interpretierbar sind.“ (Dossierbewertung A15-32, Nivolumab, 12.11.2015: S. 6).</p> <p>BMS folgt dem IQWiG, dass die UE Grad 3-4 ausreichend sicher interpretierbar sind. In Bezug auf die SUE folgt BMS der Ansicht des IQWiG nicht.</p> <p>Bei klinischen Studien in onkologischen Erkrankungen kann es durchaus vorkommen, dass Prüfarzte im Rahmen des jeweils spezifischen Studienprotokolls einen Progress der Grunderkrankung als (S)UE dokumentieren, insbesondere wenn es zu einer Hospitalisierung kommt oder das Leben gefährdet ist. So kann BMS dies für die Studien zur eigenen Substanz Ipilimumab (z.B. (6)) am besten nachvollziehen, es ist aber auch transparent beispielsweise in den Studien zur Nutzenbewertung zu Abirateronacetat vom 29.03.2012 (7) oder zu Axitinib vom 21.03.2013 (8). Fast alle als Progress dokumentierten unerwünschten Ereignisse sind Hospitalisierungen aufgrund von Symptomen und somit zu dokumentierende SUE, und nach Meinung von BMS als relevant für den Patienten zu betrachten.</p> <p>Insofern geht BMS nach wie vor davon aus, dass die gewählte Haupt-</p>	<p>obachtungszeit ergeben, nicht hinreichend berücksichtigt worden sind.</p> <p>Bezugnehmend auf diese Kritikpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme weitere Analysen zu unerwünschten Ereignissen vor. Diese Analysen sind allerdings nicht vollständig, insbesondere da entsprechende Subgruppenanalysen fehlen, obwohl in der Nutzenbewertung des IQWiG, u.a. für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)“, statistisch signifikante Unterschiede in den Subgruppenanalysen festgestellt worden waren. Aus den nachträglich vorgelegten Analysen wird für die vorliegende Bewertung nur die neue Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ herangezogen. Diese ermöglicht eine sinnvolle Beurteilung der Daten, da Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, die bei diesem Endpunkt einen relativ hohen Anteil ausmachen. Für diesen Endpunkt zeigte sich keine Effektmodifikation für die im Dossier vorgelegten Analysen, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse aus der neuen Analyse, trotz fehlender Subgruppenanalysen, herangezogen werden können.</p> <p><i>Zu den Studienergebnissen:</i></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (gesamt)</i></p> <p>Hinsichtlich der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse in Studie CA209-017 wurde für nahezu jeden Patienten sowohl unter Behandlung mit Nivolumab als auch unter Behandlung mit Docetaxel mindestens ein unerwünschtes Ereignis doku-</p>

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>analyse (Tabelle 4-40 in Modul 4 B) korrekt und daher geeignet ist, einen Zusatznutzen von Nivolumab abzuleiten. So zeigten sich folgende Ergebnisse (Tabelle 4-40 in Modul 4 B):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,25 (95 %-KI: 0,17; 0,36), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>• Schwerwiegende UE: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,51 (95 %-KI: 0,36; 0,74), <math>p = 0,0003</math></li> </ul> <p>UE, die zum Progress der Grunderkrankung gehören, sind vom Prüfarzt als UE ohne kausalen Zusammenhang zur Medikation berichtet worden, sie bilden jedoch nur einen kleinen Teil aus dem Gesamtspektrum an UE ohne kausalen Zusammenhang. Für eine bereinigte Abschätzung der Verträglichkeit sind daher nach Ansicht von BMS die Analysen der UE mit kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation (Arzneimittelnebenwirkungen, NW) die geeigneten Analysen. So zeigten sich folgende Ergebnisse (Tabelle 4-42 in Modul 4 B):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NW Grad 3-4: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,04 (95 %-KI: 0,02; 0,10), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>• Schwerwiegende NW: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,19 (95 %-KI: 0,08; 0,42), <math>p &lt; 0,0001</math></li> </ul> <p>BMS hat dennoch – als zusätzliche Sensitivitätsanalyse – gemäß der Anregung des IQWiG für die UE Grad 3-4 und die SUE die Analysen um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind.</p> <p>Es zeigen sich folgende Ergebnisse bei Auswertung mit Ausschluss des Progresses der Grunderkrankung bis 30 Tage nach Behandlungs-</p>	<p>mentiert. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 34,4 % der Patienten auf und somit bei einem geringeren Anteil der Patienten als in der Docetaxel-Gruppe, der bei 51,2 % lag. Zudem zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE eine statistisch signifikante Verringerung von SUE im Vergleich von Nivolumab gegenüber Docetaxel (Hazard Ratio: 0,38 [0,25; 0,58], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)</i> Auch bei den in beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) zeigen die Ergebnisse einen Vorteil für Nivolumab auf. So trat bei 43,5 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf und somit bei deutlich weniger Patienten im Vergleich zu 72,1 % der Patienten in der Docetaxel-Gruppe. Dieser deutliche Unterschied zeigt sich auch in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Hazard Ratio: 0,25 [0,17; 0,36], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Für diese Ergebnisse zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Demnach liegt zwar sowohl für die Subgruppe der unter 75-jährigen als auch für die Subgruppe</p>

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>ende (siehe Tabelle 4 im Anhang):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,24 (95 %-KI: 0,16; 0,35), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>• Schwerwiegende UE: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,38 (95 %-KI: 0,25; 0,58), <math>p &lt; 0,0001</math></li> </ul> <p>Nur solche Preferred Terms (PT) aus der Kategorie der primären Organklasse (SOC) „<i>NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)</i>“, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung NSCLC zuzuordnen sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Dies gilt in Abgrenzung zu Neoplasien insbesondere für vom Prüfarzt als Metastasen dokumentierte Ereignisse, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten keine anderen Krebserkrankungen haben durften und so diese Ereignisse mit großer Sicherheit dem Fortschreiten des NSCLC zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 1:</p> <p>Tabelle 1: Ausgeschlossene und nicht-ausgeschlossene Preferred Terms aus der SOC-Kategorie „<i>NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)</i>“</p> <table border="1" data-bbox="293 1118 1227 1356"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1118 759 1198">Ausgeschlossene Preferred Terms<sup>1</sup></th> <th data-bbox="759 1118 1227 1198">Nicht-ausgeschlossene Preferred Terms<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1198 759 1278">Cancer Pain (krebsbedingte Schmerzen)</td> <td data-bbox="759 1198 1227 1278">Histiocytic Necrotising (nekrotisierender Histiozytome)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1278 759 1356">Lung Neoplasm Malignant (maligne Lungenneoplasie)</td> <td data-bbox="759 1278 1227 1356">Lymphadenitis (Lymphadenitis)</td> </tr> </tbody> </table>	Ausgeschlossene Preferred Terms <sup>1</sup>	Nicht-ausgeschlossene Preferred Terms <sup>1</sup>	Cancer Pain (krebsbedingte Schmerzen)	Histiocytic Necrotising (nekrotisierender Histiozytome)	Lung Neoplasm Malignant (maligne Lungenneoplasie)	Lymphadenitis (Lymphadenitis)	<p>der über 75-jährigen ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab vor, allerdings mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Effektschätzers. Da sich die Ergebnisse für die Subgruppen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und des Ausmaßes des Effekts nicht von dem der Gesamtpopulation unterscheiden, ergibt sich hieraus kein relevanter Unterschied für die Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p><i>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>In der Nivolumab-Gruppe haben deutlich weniger Patienten die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe (10,7 % versus 20,2 %). Auch in der Auswertung für die mediane Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab (Hazard Ratio: 0,31 [0,16; 0,62], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Bei den häufig dokumentierten unerwünschten Ereignissen, bei denen potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten („spezifische unerwünschte Ereignisse“), zeigt sich in einer rein qualitativen Beurteilung auf Basis der Gesamtraten ein Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen konsistent einen geringeren Schaden für die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel und somit einen Zusatznutzen für Nivolumab durch die Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel.</p>
Ausgeschlossene Preferred Terms <sup>1</sup>	Nicht-ausgeschlossene Preferred Terms <sup>1</sup>							
Cancer Pain (krebsbedingte Schmerzen)	Histiocytic Necrotising (nekrotisierender Histiozytome)							
Lung Neoplasm Malignant (maligne Lungenneoplasie)	Lymphadenitis (Lymphadenitis)							

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 408 757 512">Lymphangiosis Carcinomatosa (Infiltration der Lymphgefäßbahnen durch Tumorzellen)</td> <td data-bbox="757 408 1220 512">Melanocytic naevus (Melanozyten-naevus)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 512 757 616">Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)*</td> <td data-bbox="757 512 1220 616">Oral Neoplasm (orale Neoplasie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 616 757 703">Malignant pleural effusion (maligner Pleuraerguss)</td> <td data-bbox="757 616 1220 703">Breast cancer (Brustkrebs)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 703 757 807">Metastases To Bone (Knochenmetastasen)</td> <td data-bbox="757 703 1220 807">Bladder Transitional Cell Carcinoma (Übergangsepithelkarzinomen der Harnblase)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 807 757 911">Metastases To Central Nervous System (Metastasen im zentralen Nervensystem)</td> <td data-bbox="757 807 1220 911">Neoplasm malignant (Maligne Neoplasie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 911 757 999">Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen)</td> <td data-bbox="757 911 1220 999">Ovarian Neoplasm (Neoplasie der Eierstöcke)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 999 757 1086">Metastases To Spine (Wirbelsäulenmetastasen)</td> <td data-bbox="757 999 1220 1086">Pancreatic Carcinoma (Pankreaskarzinom)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1086 757 1174">Neoplasm Progression (Progression einer Neoplasie)</td> <td data-bbox="757 1086 1220 1174">Skin papilloma (Hautpapillom)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1174 757 1262">Non-Small Cell Lung Cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)</td> <td data-bbox="757 1174 1220 1262"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1262 757 1350">Pericardial Effusion Malignant (maligner Perikarderguss)</td> <td data-bbox="757 1262 1220 1350"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1350 757 1359">Tumour Pain (Tumorschmerz)</td> <td data-bbox="757 1350 1220 1359"></td> </tr> </table>	Lymphangiosis Carcinomatosa (Infiltration der Lymphgefäßbahnen durch Tumorzellen)	Melanocytic naevus (Melanozyten-naevus)	Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)*	Oral Neoplasm (orale Neoplasie)	Malignant pleural effusion (maligner Pleuraerguss)	Breast cancer (Brustkrebs)	Metastases To Bone (Knochenmetastasen)	Bladder Transitional Cell Carcinoma (Übergangsepithelkarzinomen der Harnblase)	Metastases To Central Nervous System (Metastasen im zentralen Nervensystem)	Neoplasm malignant (Maligne Neoplasie)	Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen)	Ovarian Neoplasm (Neoplasie der Eierstöcke)	Metastases To Spine (Wirbelsäulenmetastasen)	Pancreatic Carcinoma (Pankreaskarzinom)	Neoplasm Progression (Progression einer Neoplasie)	Skin papilloma (Hautpapillom)	Non-Small Cell Lung Cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)		Pericardial Effusion Malignant (maligner Perikarderguss)		Tumour Pain (Tumorschmerz)		
Lymphangiosis Carcinomatosa (Infiltration der Lymphgefäßbahnen durch Tumorzellen)	Melanocytic naevus (Melanozyten-naevus)																							
Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)*	Oral Neoplasm (orale Neoplasie)																							
Malignant pleural effusion (maligner Pleuraerguss)	Breast cancer (Brustkrebs)																							
Metastases To Bone (Knochenmetastasen)	Bladder Transitional Cell Carcinoma (Übergangsepithelkarzinomen der Harnblase)																							
Metastases To Central Nervous System (Metastasen im zentralen Nervensystem)	Neoplasm malignant (Maligne Neoplasie)																							
Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen)	Ovarian Neoplasm (Neoplasie der Eierstöcke)																							
Metastases To Spine (Wirbelsäulenmetastasen)	Pancreatic Carcinoma (Pankreaskarzinom)																							
Neoplasm Progression (Progression einer Neoplasie)	Skin papilloma (Hautpapillom)																							
Non-Small Cell Lung Cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)																								
Pericardial Effusion Malignant (maligner Perikarderguss)																								
Tumour Pain (Tumorschmerz)																								



Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<div data-bbox="295 405 1225 512" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1:Preferred Terms (bevorzugte Begriffe) auf Deutsch (freie Übersetzung) in Klammern. * gemäß der Empfehlung des IQWiG ausgeschlossen</p> </div> <p>Alle Analysen der UE zeigen somit konsistente Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts Verträglichkeit zu Gunsten von Nivolumab.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Auch die ergänzenden, neuen Sensitivitätsanalysen zu den UE ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankung bestätigen den erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in der Gesamtpopulation der Studie CA209-017.</p>	
Seite 5, Zeile 8-14 und Seite 6, Zeile 21-22 und Seite 7,	<p><b>Anmerkung 1.3: Hinweis auf Zusatznutzen für UE Grad 3-4</b></p> <p>BMS sieht einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die UE Grad 3-4.</p> <p>Das IQWiG schätzt die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für UE Grad 3-4 jedoch nur als Anhaltspunkt ein. Es beurteilt das Verzerrungspotenzial im Gegensatz zu BMS als hoch aufgrund einer möglichen informativen Zensurierung der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Überlebenszeitanalyse): „Die Beobachtungszeit für die Überlebenszeitanalyse wird durch Toxizität beziehungsweise durch in der Studie als Krankheitsprogression gewertete Ereignisse gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen dieser Krankheits-</p>	<p>Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegen Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel) vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse, dass mit der Behandlung mit Nivolumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel erzielt wird, deren Ausmaß als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bei einer</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Zeile 20-21 und Seite 8, Zeile 1-3 und Seite 23, Zeile 1-4 und Seite 26, letzter Absatz bis Seite 27, 1. Absatz und Seite 45, letzter Absatz bis Seite 46, 1. Absatz</p>	<p>progression oder dem erwarteten Fehlen eines weiteren klinischen Nutzens beziehungsweise der Toxizität einerseits und schweren UE andererseits liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Überlebenszeitanalyse informativ sind“ (Dossierbewertung A15-32, Nivolumab, 12.11.2015: S. 45f).</p> <p>Dieser Interpretation folgt BMS nicht. Die mediane Behandlungsdauer im Docetaxel-Arm beträgt 1,41 Monate. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 im Docetaxel-Arm liegt mit 0,33 Monaten (95 %-KI: 0,26; 0,92) deutlich unter der medianen Behandlungsdauer.</p> <p>Zudem traten im Docetaxel-Arm trotz der kürzeren Beobachtungsdauer deutlich mehr Ereignisse auf als im Nivolumab-Arm: Patienten mit Ereignis 72,1 % vs. 43,5 % für Docetaxel vs. Nivolumab. Betrachtet man das zu Ungunsten von Nivolumab verzerrte relative Risiko (RR) unabhängig von den unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Behandlungsgruppen, so ergibt sich ein unstratifiziertes RR von 0,60 (95 %-KI: 0,48; 0,75; eigene Berechnungen).</p> <p>Die potenziell informative Zensierung liegt daher in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Das IQWiG selbst erkannte für das schwere spezifische UE „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ an, für welches vergleichbare Voraussetzungen vorliegen wie für die UE Grad 3-4, dass die potenziell informative Zensierung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat: „Dabei bestand auch für diese Endpunkte potenziell informative Zensierung. Für diese UE traten trotz der erheblich kürzeren Beobachtungsdauer deutlich mehr Ereignisse im Docetaxel-Arm auf, zudem war</p>	<p>Therapie mit Nivolumab zeigt sich im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen. Zudem ist das Risiko für einen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für Nivolumab deutlich geringer als für Docetaxel. Neben den konsistent positiven Effekten von Nivolumab auf die vorliegenden Endpunkte wird in der Gesamtbewertung berücksichtigt, dass sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik als auch zur Lebensqualität der Patienten aussagekräftige Daten fehlen.</p> <p>Zusammengenommen wird für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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 absolute Ereignisanzahl im Nivolumab-Arm sehr gering. Die potenziell informative Zensierung lag daher in der Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Für das schwere spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.“ (Dossierbewertung A15-32, Nivolumab, 12.11.2015: S. 27).</p> <p>Des Weiteren zeigten sich für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE Grad 3-4 ein großer Effekt und ein sehr kleiner p-Wert: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,25 (95 %-KI: 0,17; 0,36), <math>p &lt; 0,0001</math>. Große Effekte (siehe auch IQWiG Methoden (3)) und sehr kleine p-Werte erhöhen die Ergebnissicherheit.</p> <p>Dieser große Effekt und sehr kleine p-Wert werden auch durch die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten der UE Grad 3-4 ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankung bestätigt (siehe Tabelle 4 im Anhang). Ignoriert man auch hier die Zeitabhängigkeit der Ergebnisse, so ergibt sich ein konsistentes unstratifiziertes RR von 0,58 (95 %-KI: 0,46; 0,73; eigene Berechnungen).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die potenziell informative Zensierung für die UE Grad 3-4 liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Zudem erhöhen der große Effekt und der sehr kleine p-Wert die Ergebnissicherheit. Daher ist das Verzerrungspotenzial für die UE Grad 3-4 niedrig und es ergibt sich ein Hinweis anstatt eines Anhaltspunkts für den erheblichen Zusatznutzen.</p>	

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>Seite 5, Zeile 17-19 und Seite 5, letzter Absatz bis Seite 6, 1. Absatz und Seite 22, 2. Absatz und Seite 26, 1. bis 3. Absatz und Seite 45, Zeile 21-24 und</p>	<p><b>Anmerkung 1.4: Verbesserung der Lebensqualität</b></p> <p>In der Zulassungsstudie CA209-017 zeigte sich bei Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab erhalten haben, eine Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitiger Verbesserung des Überlebens und Verbesserung des Verträglichkeitsprofils.</p> <p>Laut IQWiG lagen zu den Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität „aufgrund des geringen Anteils der ausgewerteten Patienten (bereits unter 70 % zu Studienbeginn) keine verwertbaren Daten vor.“ (Dossierbewertung A15-32, Nivolumab, 12.11.2015: S. 5).</p> <p>BMS bezieht hier eine andere Position. Der Anteil der ausgewerteten Patienten ist nicht – wie vom IQWiG angemerkt - „gering“, sondern für den LCSS und den EQ-5D im Nivolumab-Arm knapp unter den geforderten 70 %. Es besteht Einigkeit, dass die Lebensqualität ein sehr wichtiger Endpunkt bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen ist, gerade bei metastasierten und fortgeschrittenen Stadien. Aus diesem Grund tritt BMS dafür ein, dass die vorhandene Evidenz zur Lebensqualität der mit Nivolumab behandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC - mit aller Vorsicht bei der Interpretation aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit - in der hier vorliegenden Nutzenbewertung zur Diskussion gestellt und gesamtheitlich betrachtet wird.</p> <p>Bezüglich der Verbesserung der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-VAS und EQ-5D-Index-Wert im Zeitverlauf jeweils im Vergleich zu Studienbeginn zeigten sich deutliche Unterschiede in den beiden Armen der Studie CA209-017: Unter Nivolumab gab es zu mehreren Erhebungszeitpunkten statistisch signifikante Verbesserungen; dagegen gab es unter Docetaxel keine statistisch signifikante Verbesserung</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-017 ebenfalls mit dem Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen „Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)“ erhoben. Hierfür werden die zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehenen Fragen aus dem Fragebogen herangezogen. Bereits zu Studienbeginn lagen lediglich für 69 % (Nivolumab-Gruppe) und 63 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten aus dieser Erhebung vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf Daten von nur knapp 65 % (Nivolumab-Gruppe) und 61 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten und sind somit nicht geeignet um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.</p> <p>Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität vor. Aufgrund der unzureichenden Aussagekraft wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Seite 48, Zeile 19-35 bis Seite 49, Zeile 1-2 und Seite 49, vorletzter Absatz und Seite 50, 3. Absatz	<p>(9). Diese beim ESMO-Kongress präsentierten Ergebnisse bestätigen die im Dossier dargestellten Ergebnisse zum zeitlichen Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS: Patienten, die unter ihrer Nivolumab-Therapie blieben, profitierten von einer Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß EQ-5D-VAS über die Zeit (siehe Modul 4 B: S. 108f inkl. Abbildung 7). Dies wird auch durch vergleichbare Ergebnisse beim Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS unterstützt (siehe Modul 4 B: S. 100f inkl. Abbildung 6).</p> <p>Zudem machen auch die statistisch signifikanten Vorteile von Nivolumab gegenüber Docetaxel bzgl. der UE und des progressionsfreien Überlebens (PFS) eine Verbesserung der Lebensqualität unter Nivolumab plausibel. Sowohl eine erhebliche Vermeidung von (S)UE als auch eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel tragen zu einer besseren Lebensqualität unter Nivolumab bei.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Patienten, die Nivolumab erhalten, zeigen in der Gesamtschau von LCSS, EQ-5D-VAS und EQ-5D-Index-Wert eine Verbesserung der Lebensqualität.</p>	
	<p><b>Fragestellung 1: Zusammenfassung und vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>BMS sieht weder eine methodische noch eine medizinische Rationale für die Aufteilung der Patientenpopulation nach Alter und stimmt folglich auch nicht mit der unterschiedlichen Ergebnissicherheit und dem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Abhängigkeit vom Alter überein. Die insgesamt vorgelegten Analysen und Sensitivitätsanalysen zu den UE, insbesondere zu den SUE, sind verwertbar</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>und zeigen eindeutig eine Überlegenheit von Nivolumab gegenüber Docetaxel. Für die UE Grad 3-4 ergibt sich ein Hinweis anstatt eines Anhaltspunkts für den erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab. Die vorgelegten Daten zur Morbidität und Lebensqualität (LCSS und EQ-5D) sind trotz der eingeschränkten Ergebnissicherheit insbesondere für den Nivolumab-Arm in Betracht zu ziehen und zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität für Patienten unter Nivolumab-Behandlung.</p> <p>Wie auch vom IQWiG festgestellt, begründen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den UE einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel, jedoch gilt diese Ableitung für alle Altersgruppen.</p> <p>Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel sind folgende Ergebnisse maßgeblich: (siehe auch Tabelle 4-78 in Modul 4 B):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erheblicher Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben in zwei Datenschnitten</li> <li>• erheblicher Zusatznutzen von Nivolumab bei der Verbesserung der Verträglichkeit (UE Grad 3-4, SUE, Therapieabbruch wegen UE sowie spezifische UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems).</li> </ul>	

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>Seite 7, Zeile 6-10 und Seite 8, Zeile 14-17 und Seite 30, Zeile 22-28 und Seite 35, Zeile 7-11 und Seite 42, letzter Absatz bis Seite 43, vor- letzter Absatz und</p>	<p><b>Fragestellung 2: Docetaxel-ungeeignete Patienten</b></p> <p>BMS legt adäquate Evidenz vor, um den Zusatznutzen von Nivolumab bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten zu belegen. Dies sind gemäß G-BA vor allem Patienten „für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein)“ (Modul 3 B S. 12).</p> <p>Laut IQWiG sei die Übertragung des Zusatznutzens von Docetaxel-geeigneten auf Docetaxel-ungeeignete Patienten nicht möglich, da sich die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Docetaxel-ungeeignete Patienten übertragen ließen. Somit lägen keine verwertbaren Daten vor und folglich sei ein Zusatznutzen von Nivolumab bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten nicht belegt.</p> <p>Die Berechtigung des Vorgehens der qualitativen Übertragung der Ergebnisse von Docetaxel-geeigneten auf Docetaxel-ungeeignete Patienten wird im Folgenden zusammenfassend begründet (s. auch Abschnitt 4.4.2 von Modul 4 B):</p> <p>Nach Ansicht von BMS können die Ergebnisse bei Docetaxel-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Die Übertragbarkeit ist insbesondere durch die großen, statistisch signifikanten Effekte von Nivolumab, v.a. für das Gesamtüberleben mit einem p-Wert von 0,0002, gerechtfertigt.</p> <p>Zudem legt BMS mit der Studie CA209-153 klinische Evidenz vor, dass Nivolumab bei einem Teil der Docetaxel-ungeeigneten Patienten sicher und effektiv eingesetzt werden kann und die Übertragbarkeit zulässig</p>	<p>Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.</p> <p>Es liegt keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber einer Best-Supportive-Care vor. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus Studie CA209-017 (Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist) auf Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand der vorgelegten Studiendaten als nachgewiesen angesehen werden, dass die Kriterien, die bei der Wahl der Therapie für bzw. gegen eine Behandlung mit Docetaxel sprechen, insbesondere der Allgemeinzustand der Patienten, keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Nivolumab sowie die Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie haben sollen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Seite 54, letzter Absatz bis Seite 55, 1. Absatz und Seite 56, 1. Absatz	<p>ist. In dieser Studie werden alle Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger systemischer Therapie und ECOG PS 0, 1 und auch 2 mit Nivolumab behandelt. Die mediane Beobachtungszeit beim 1. Datenschnitt vom 31.12.2014 betrug 10,4 Wochen. Die Wirksamkeit von Nivolumab, definiert als Ansprechen auf die Therapie, war in der Subgruppe ECOG PS 2 ähnlich zu der Wirksamkeit in der Subgruppe ECOG PS 0–1 (siehe Tabelle 5 und Abbildung 1 im Anhang). Auch die Verträglichkeit, gemessen an Arzneimittelnebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang mit Nivolumab stehen, war vergleichbar für beide Subgruppen. Diese Daten geben erste Hinweise, dass Patienten unabhängig von ihrem ECOG PS von Nivolumab in ähnlicher Weise profitieren, und unterstützen eine Übertragbarkeit der Effekte auf Docetaxel-ungeeignete Patienten.</p> <p>Darüber hinaus sieht BMS auch in der besonderen Versorgungssituation von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie und reduziertem Allgemeinzustand, für die zytotoxische Chemotherapien nicht und weitere zugelassene medikamentösen Therapien nicht regelhaft infrage kommen, einen medizinischen Sachgrund, der die Übertragung in diesem besonderen Fall rechtfertigt. Der G-BA selbst sah in einem vergleichbaren Fall bei der frühen Nutzenbewertung von Idelalisib z.B. bei Patienten mit rezidivierender chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, die besondere Versorgungssituation der Patienten als gerechtfertigt an, Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe heranzuziehen (10).</p> <p>Zusammengefasst bleiben bei der Übertragung der Überlebensvorteil bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil bestehen und somit die</p>	



Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Verfügbarkeit einer Therapie für Patienten, die alternativ nur eine unterstützende Therapie im Sinne von BSC ohne eine Option auf Überlebenszeitverlängerung erhalten können.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten ist aufgrund der Übertragung nicht formal quantifizierbar. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials durch die Übertragung der Ergebnisse wird die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><b>Zusammenfassung und vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>BMS hält es für sachgerecht, dass in der Nutzenbewertung von Nivolumab bei Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, die nicht für Docetaxel geeignet sind, die gesamte vorgelegte Evidenz berücksichtigt wird. Die Übertragung des Zusatznutzens von Docetaxel-geeigneten auf Docetaxel-ungeeignete Patienten ist gerechtfertigt, auch wenn sie mit hoher Unsicherheit behaftet ist. In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung und der besonderen Versorgungssituation der Patienten ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber BSC bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten.</p>	
Seite 58, letzter Absatz bis Seite 59, 2. Absatz und	<p><b>GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p>Das IQWiG bestätigt, dass die Datenlage in Deutschland zur Quantifizierung der Zielpopulation unsicher ist. Das Vorgehen von BMS sowie die berechnete Größenordnung werden an mehreren Stellen als plausibel bezeichnet. Die beiden vom IQWiG vorgeschlagenen Änderungen zur Berechnung der Zielpopulation sind u.E. mit mehr Unsicherheit behaftet als die von BMS vorgelegte Ableitung und verändern am Ende</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die angegebene Größe der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt in einer größtenteils plausiblen Größenordnung, wenn auch die Ober-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Seite 61, letzter Absatz und Seite 65, Tabelle 21	die Größenordnung der Zielpopulation nicht. Insofern empfehlen wir die von uns ermittelte Spanne für die GKV-Zielpopulation heranzuziehen, da sie – wie vom IQWiG bestätigt – in einer plausiblen Größenordnung liegt.	und Untergrenze insgesamt vermutlich unterschätzt sind: Einerseits liegt bereits bei der Ermittlung der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom eine Unterschätzung vor, da der pharmazeutische Unternehmer die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015 als Obergrenze für seine Berechnungen heranzieht wohingegen das IQWiG diesen Wert als Untergrenze verwendet und die Addition der Prävalenz des Jahres 2014 und Inzidenz des Jahres 2015 zur Abschätzung der absoluten Obergrenze heranzieht. Hierdurch würde eine größere Spanne der Patienten mit Lungenkarzinom resultieren. Andererseits liegt wahrscheinlich bei Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, eine Überschätzung vor, da in den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers unter anderem unklar bleibt, wie viele Patienten eine Zweitlinienchemotherapie beginnen.
Seite 61, 2. Absatz bis 3. Absatz und Seite 62, 1. Absatz und	<p><b>Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung</b></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die Jahrestherapiekosten pro Patient für Nivolumab und Docetaxel in der Größenordnung plausibel sind, BMS jedoch die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Kosten für laut Fachinformation erforderliche Zusatzleistungen sowie die Kosten der Infusionen) vernachlässige.</p> <p>Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Position von BMS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt.</p> <p>Das vom IQWiG vorgeschlagene Vorgehen steht im Widerspruch zur bisherigen Spruchpraxis des G-BA. Der G-BA hat bei seinen Beschlüssen</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Seite 66, Tabelle 22	<p>sen zu Crizotinib vom 02.05.2013, zu Afatinib vom 08.05.2014 sowie im aktuellen Beschluss zu Afatinib vom 05.11.2015 im hier relevanten Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt (11-13).</p> <p>Der G-BA begründet diese Entscheidung wie folgt „Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.“ (11).</p> <p>Diese Begründung ist auch auf die Kostendarstellung von Nivolumab und Docetaxel zutreffend.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Entsprechend der bisherigen Spruchpraxis des G-BA sind die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei den Kosten der Therapie nicht zu berücksichtigen.</p>	

## Anhang

Tabelle 2: Ergebnis für Endpunkt Gesamtüberleben: RCT CA209-017 ohne Zensierung der Cross-Over-Patienten (Datenschnitt vom 30. Juli 2015)

Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI] <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI] <sup>(1)</sup>	HR [95% KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>	AD in Monaten
135	103 (76,3)	32 (23,7)	9,23 (7,33; 12,62)	137	123 (89,8)	14 (10,2)	6,01 (5,29; 7,39)	0,62 (0,47; 0,81)	0,0004	3,22

Datenschnitt vom 30. Juli 2015 mit mindestens 18-monatiger Nachbeobachtung für Gesamtüberleben; Anzahl der Patienten mit Cross-Over von Docetaxel zu Nivolumab: 6.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.

Tabelle 3: Sensitivitätsanalyse – Endpunkt Gesamtüberleben: RCT CA209-017 mit Zensierung der Cross-Over-Patienten (Datenschnitt vom 30. Juli 2015)

Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI] <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI] <sup>(1)</sup>	HR [95% KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>	AD in Monaten
135	103 (76,3)	32 (23,7)	9,23 (7,33; 12,62)	137	122 (89,1)	15 (10,9)	6,01 (5,29; 7,39)	0,62 (0,48; 0,81)	0,0004	3,22
<p>Datenschnitt vom 30. Juli 2015 mit mindestens 18-monatiger Nachbeobachtung für Gesamtüberleben; Anzahl der Patienten mit Cross-Over von Docetaxel zu Nivolumab: 6.</p> <p>AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten</p> <p>(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.</p> <p>(3) Log-rank Test stratifiziert nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.</p>										

Tabelle 4: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: RCT CA209-017 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	HR <sup>(1)</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>(2)</sup>	AD in Monaten
UE Grad 3-4	131	54 (41,2)	77 (58,8)	10,71 (5,52; N.A.)	129	92 (71,3)	37 (28,7)	0,33 (0,26; 1,18)	0,24 (0,16; 0,35)	<0,0001	10,38
schwerwiegende UE	131	45 (34,4)	86 (65,6)	N.A. (7,26; N.A.)	129	66 (51,2)	63 (48,8)	2,60 (1,58; N.A.)	0,38 (0,25; 0,58)	<0,0001	N.A.

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; NW = Arzneimittelnebenwirkung; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.  
(2) Log-rank Test stratifiziert nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.

Tabelle 5: Ansprechrate und Verträglichkeit von Nivolumab nach ECOG Performance Status aus CA209-153

	ECOG PS 0-1 n (%)	ECOG PS 2 n (%)	Gesamt n (%)
<b>Ansprechen<sup>(1)</sup>:</b>	<b>N = 489</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 531</b>
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Partielles Ansprechen (PR)	54 (11)	7 (20)	63 (12)
Stabile Erkrankung (SD)	214 (44)	16 (46)	233 (44)
<b>Verträglichkeit<sup>(2)</sup>:</b>	<b>N = 742</b>	<b>N = 65</b>	<b>N = 824</b>
Jegliches UE	683 (92)	62 (95)	762 (93)
UE Grad 3-4	268 (36)	33 (51)	311 (38)
Schwerwiegende UE	257 (35)	42 (65)	309 (38)
Therapieabbruch wegen UE	69 (9)	16 (25)	87 (11)
Jegliche NW	403 (54)	27 (42)	439 (53)
NW Grad 3-4	52 (7)	4 (6)	59 (7)
Schwerwiegende NW	18 (2)	3 (5)	23 (3)
Jegliches irUE	253 (34)	22 (34)	282 (34)
<p>CR = komplettes Ansprechen; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; irUE = immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; NW = Arzneimittelnebenwirkung; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Lt. RECIST Version 1.1; Auswertung auf Basis aller Patienten mit mindestens einer Tumorbewertung während der Studie.</p> <p>(2) Von den insgesamt 824 behandelten Patienten hatten N = 742 einen ECOG PS 0-1, N = 65 einen ECOG PS 2 und von N = 17 Patienten lagen keine Daten zum ECOG PS vor.</p>			

Quelle: (14)

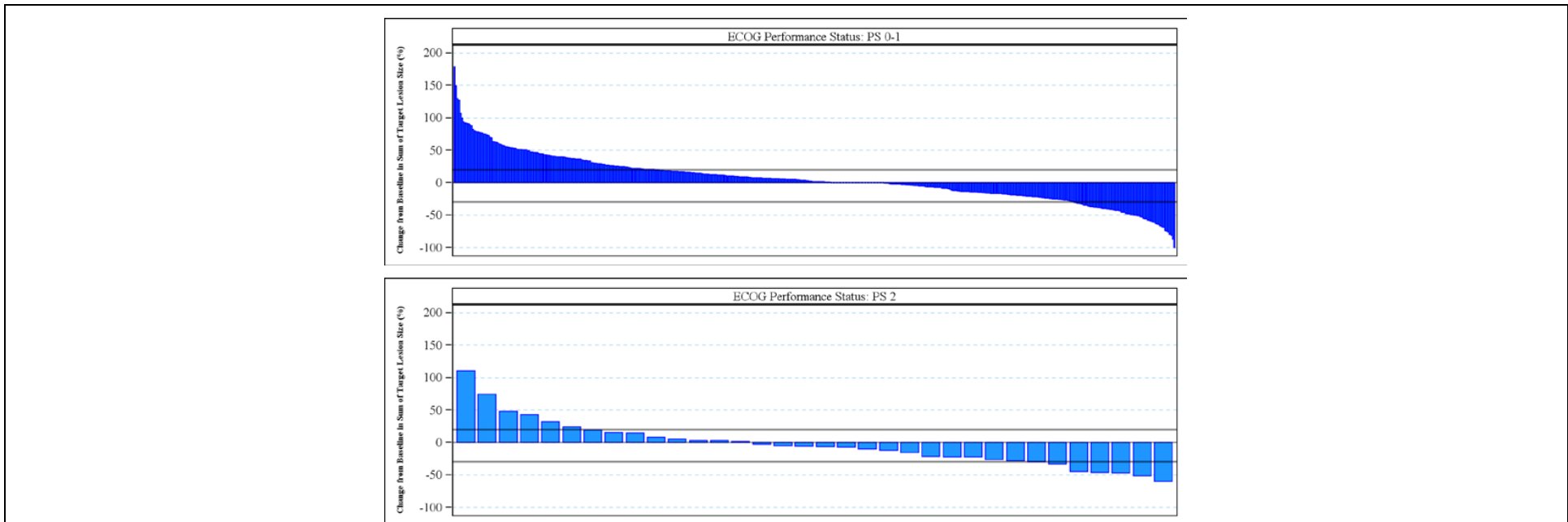


Abbildung 1: Änderung der Läsionsgröße (als Summe der Größe aller Ziel-Läsionen) zu Studienbeginn nach ECOG Performance Status aus CA209-153

Quelle: (14)



## Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B, Nivolumab (Nivolumab BMS), Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen, Stand: 12.08.2015. 2015. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12\\_Modul4B\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12_Modul4B_Nivolumab.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 338, Stand: 12.11.2015. 2015. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_neues-AWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_neues-AWG.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
4. European Medicines Agency. Assessment report Nivolumab BMS. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003840/0000; 21.05.2015. 2015. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003840/WC500190651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf).
5. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Oktober 2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab vom 2. August 2012. 2012. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat vom 29. März 2012. 2012. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Abirateron\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf).
8. European Medicines Agency. CHMP assessment report Inlyta. International non-proprietary name: axitinib. Procedure No EMEA/H/C/002406. 24 May 2012. 2012. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002406/WC500132190.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002406/WC500132190.pdf).
9. Reck M, Coon C, Taylor F, DeRosa M, Penrod JR, Dastani H, et al. Evaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 017; Presented at the 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress, September 25-29, 2015, Vienna, Austria 2015.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib vom 19. März 2015. 2015. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_2014-10-01-D-135\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015. 2015. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05\\_AM-TL-XII\\_Afatinib\\_2015-05-15-D-163\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf).

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 8. Mai 2014. 2014. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf).

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib vom 2. Mai 2013. 2013. Aufgerufen am: 27.11.2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf).

14. Bauer TM, McCleod M, Chandler J, Blumenschein Jr. GS, LS, Burris H, Waterhouse D, et al. A Phase IIIb/IV Safety Trial of Nivolumab in Patients (pts) With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Progressed During or After Receiving at Least One Prior Systemic Regimen; Abstract 3013; Presented at the American Society of Clinical Oncology 2015 Annual Meeting; May 29–June 2, 2015; Chicago, IL, USA. 2015.

**Weitere Analysen zu  
Nivolumab (Opdivo®)**

Vorgangsnummer 2015-08-15-D-184 Nivolumab

*Nivolumab (Opdivo®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Ergänzende Auswertungen zu Modul 4 B**

*Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-  
kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer  
Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei  
Erwachsenen*

Stand: 23.12.2015

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Allgemeine Informationen zur den nachgereichten Auswertungen</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen</b> .....	<b>7</b>
4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-017.....	10
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität.....	10
4.3.1.3.1.5 Endpunkte Verträglichkeit.....	15
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	20
4.7 Referenzliste.....	20
<b>Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten</b> .....	<b>21</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität .....	11
Tabelle 4-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-017.....	11
Tabelle 4-3: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE) .....	15
Tabelle 4-4: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-017.....	16
Tabelle 4-5: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-017 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE bis 100 Tage nach Behandlungsende .....	18
Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: RCT CA209-017 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE bis 100 Tage nach Behandlungsende .....	19
Tabelle 4-7: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-017.....	22

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 1: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-017 ohne Zensierung der Cross-Over-Patienten (Datenschnitt vom 30. Juli 2015).... 13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Absolute Differenz der medianen Überlebenszeit
BMS	Bristol-Myers Squibb
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
KI	Konfidenzintervall
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)

**Allgemeine Informationen zur den nachgereichten Auswertungen**

*In der Anhörung zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Indikation Lungenkarzinom; plattenepitheliale Histologie (Vorgangsnummer 2015-08-15-D-184) am 21.12.2015 hat Bristol-Myers Squibb (BMS) angeboten, der geführten Diskussion entsprechende Auswertungen nachzureichen. Dementsprechend reicht BMS folgende Daten zur randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) CA209-017 ergänzend zum Modul 4 B und der Stellungnahme von BMS zur o.g. Nutzenbewertung nach:*

- *Weitere Daten zur Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben mit dem Datenschnitt vom 30. Juli 2015 (Kaplan-Meier-Kurve und Altersangaben zu den 6 Patienten, die aus dem Docetaxel-Arm in den Nivolumab-Arm gewechselt waren)*
- *Zwei Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse (UE) bis 100 Tage nach Behandlungsende: Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – mit bzw. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung UE*

*Für diese Sensitivitätsanalysen wird eine vollständige Ergebnisdarstellung der Endpunkte Mortalität und Verträglichkeit nach den Vorgaben in Modul 4 der Dossievorlage vorgenommen.*

*Für eine eindeutige Zuordnung der nachgereichten Daten wurde die Benennung der jeweiligen Abschnitte aus dem Modul 4 B verwendet.*



#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

#### **Ergänzende Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)**

*Zweiter Datenschnitt zum Gesamtüberleben*

Die RCT CA209-017 an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie wurde vorzeitig auf Empfehlung des unabhängigen Datenkontrollkomitees (Data Monitoring Committee, DMC) beendet, da die formale Interimsanalyse für den primären Endpunkt Gesamtüberleben die vorher festgelegten Abbruchkriterien erfüllte und die Überlegenheit von Nivolumab gegenüber Docetaxel zeigte.

Der finale klinische Studienbericht und die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich somit auf den Datenschnitt vom 15. Dezember 2014. Nach ihrer vorzeitigen Beendigung wurde die Studie als Extensionsstudie mit der Möglichkeit des Cross-Overs von Docetaxel zu Nivolumab fortgeführt. Aus dieser Extensionsphase liegt nun der Datenschnitt vom 30. Juli 2015 mit mindestens 18-monatiger Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben vor [1].

Ergänzend zu den in der Stellungnahme von BMS dargestellten Daten wird die Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Für diese Analyse wurde die in Modul 4 B auf Seite 39 beschriebene statistische Methodik verwendet.

#### **Ergänzende Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit**

*Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) mit bzw. ohne Progress der Grunderkrankung - UE bis 100 Tage nach Behandlungsende*

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE wurde mit der in Modul 4 B auf Seite 39 beschriebenen statistischen Methodik ermittelt, wobei die UE bis 100 Tage anstatt bis 30 Tage nach Behandlungsende herangezogen wurden.

Für diese Analyse werden alle derartigen UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, berücksichtigt. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.

Für die Analyse ohne Progress der Grunderkrankung wurde die Analyse zusätzlich um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde für die Sensitivitätsanalyse eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms, die Progress oder Metastase oder NSCLC enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Fortschreiten des NSCLC zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.

Folgende Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des NSCLC darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:

- Cancer Pain (krebsbedingte Schmerzen)
- Lung Neoplasm Malignant (maligne Lungenneoplasie)
- Lymphangiosis Carcinomatosa (Infiltration der Lymphgefäßbahnen durch Tumorzellen)
- Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)  
[gemäß der Empfehlung des IQWiG ausgeschlossen]
- Malignant pleural effusion (maligner Pleuraerguss)
- Metastases To Bone (Knochenmetastasen)
- Metastases To Central Nervous System (Metastasen im zentralen Nervensystem)
- Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen)
- Metastases To Spine (Wirbelsäulenmetastasen)
- Neoplasm Progression (Progression einer Neoplasie)
- Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
- Pericardial Effusion Malignant (maligner Perikarderguss)

- Tumour Pain (Tumorschmerz)

Folgende Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die nicht eindeutig einer Progression des NSCLC zuzuordnen waren, wurden nicht ausgeschlossen und in der Analyse berücksichtigt:

- Histiocytic Necrotising (nekrotisierender Histiozytome)
- Lymphadenitis (Lymphadenitis)
- Melanocytic naevus (Melanozytennaevus)
- Oral Neoplasm (orale Neoplasie)
- Breast cancer (Brustkrebs)
- Bladder Transitional Cell Carcinoma (Übergangsepithelkarzinomen der Harnblase)
- Neoplasm malignant (Maligne Neoplasie)
- Ovarian Neoplasm (Neoplasie der Eierstöcke)
- Pancreatic Carcinoma (Pankreaskarzinom)
- Skin papilloma (Hautpapillom)

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-017

##### 4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-1: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-017	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein.</p> <p><b>Ergänzende Sensitivitätsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse zum 2. Datenschnitt vom 30. Juli 2015</li> </ul>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-017

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-017	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur etwa ein Drittel der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (36 % vs. 30 % für Nivolumab

vs. Docetaxel). In beiden Armen wurden Chemotherapien als Einzelsubstanzen als Folgetherapie gegeben. Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Eine Sensitivitätsanalyse, die Patienten mit Folgetherapie ab dem Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert (HR = 0,50; 95 %-KI: 0,35; 0,71), bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse und liefert keinen Hinweis, dass die Folgetherapien einen Einfluß auf das Ergebnis haben [2]. In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund des großen Effekts von Nivolumab vs. Docetaxel beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Die oben beschriebene Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalyse und wurde aus Abschnitt 4.3.1.3.1.1 des Moduls 4 B übernommen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der ergänzenden Sensitivitätsanalyse dargestellt.

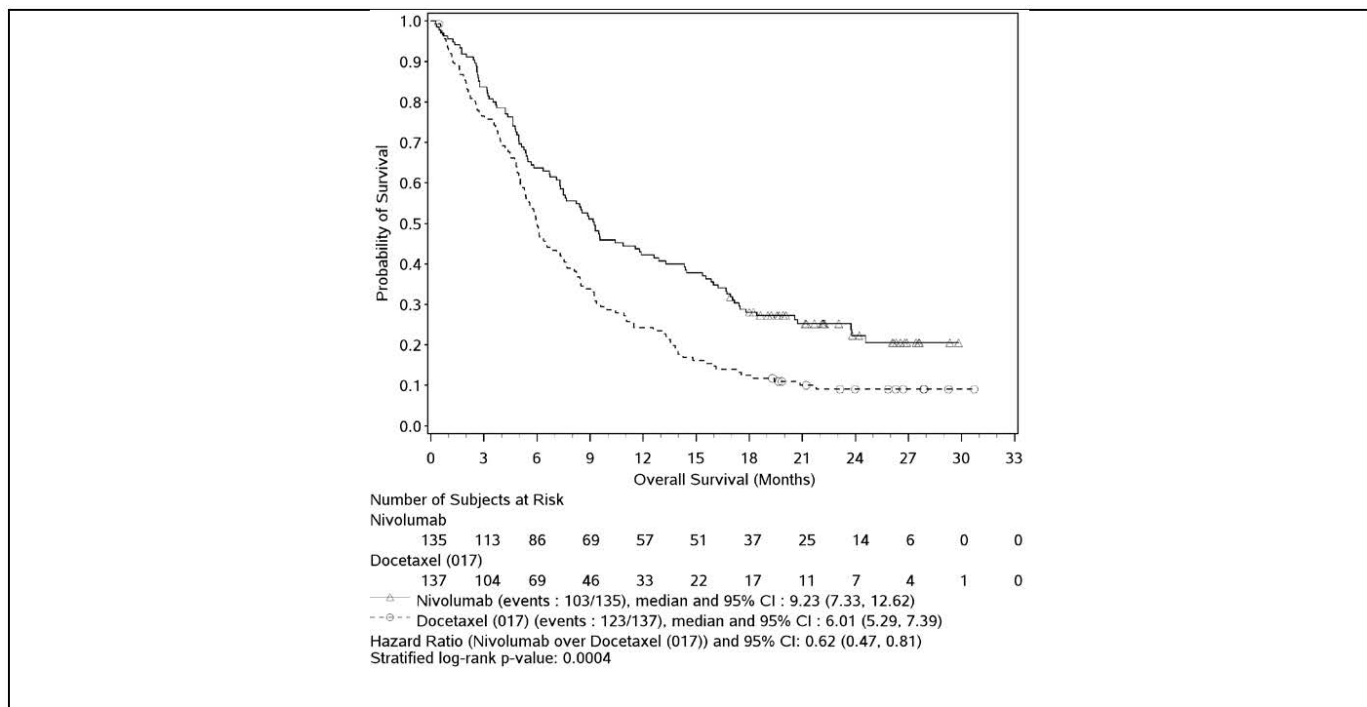


Abbildung 1: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-017 ohne Zensurierung der Cross-Over-Patienten (Datenschnitt vom 30. Juli 2015)

Anzahl der Patienten mit Cross-Over von Docetaxel zu Nivolumab: 6

Nach der vorzeitigen Beendigung wurde die Studie CA209-017 als Extensionsstudie mit der Möglichkeit des Cross-Overs von Docetaxel zu Nivolumab fortgeführt, was 6 Patienten in Anspruch nahmen.

Das Alter dieser Patienten betrug zu Studienbeginn 56, 62, 64, 67, 69 und 78 Jahre. Die Subgruppe der Patienten > 75 Jahre ist somit vom Cross-Over betroffen und somit ist die Analyse des zweiten Datenschnittes verzerrt, was insbesondere bei der kleinen Anzahl an Patienten einen relevanten Einfluß auf das Ergebnis haben kann. Aus diesem Grund wurde eine erneute Analyse der Subgruppen nicht durchgeführt, und das Ergebnis für die Gesamtpopulation als Sensitivitätsanalyse zur Hauptanalyse in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 des Moduls 4 B dargestellt.



**4.3.1.3.1.5 Endpunkte Verträglichkeit**

Tabelle 4-3: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-017	<p><b>Ergänzende Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle derartigen UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt, teilweise ohne Progress der Grunderkrankung (Definition siehe Abschnitt 4.2.5.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.</li> </ul> </li> <li>• UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation)</li> <li>• Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul style="list-style-type: none"> <li>- zum Tod führte</li> <li>- lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)</li> <li>- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert)</li> <li>- in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invaliderität resultierte</li> <li>- eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war</li> <li>- ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.</p> <p>Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.</p> <p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.</p> <p>SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation</li> </ul> <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 17.1.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-4: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-017

Studie CA209-017	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE Grad 3-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)						

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad 3-4 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese UE nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 131/135 (97 %), Docetaxel 129/137 (94 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4 und schwerwiegende UE (SUE) als niedrig sowie für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft.

Die oben beschriebene Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalyse und wurde aus Abschnitt 4.3.1.3.1.5 des Moduls 4 B übernommen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der ergänzenden Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Tabelle 4-5: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-017 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	HR <sup>(1)</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>(2)</sup>	AD in Monaten
Jegliches UE	131	127 (96,9)	4 (3,1)	0,30 (0,26; 0,49)	129	125 (96,9)	4 (3,1)	0,16 (0,13; 0,23)	0,68 (0,52; 0,88)	0,0030	0,14
UE Grad 3-4	131	68 (51,9)	63 (48,1)	8,80 (3,98; 11,43)	129	99 (76,7)	30 (23,3)	0,33 (0,26; 0,92)	0,30 (0,21; 0,42)	<0,0001	8,47
schwerwiegende UE	131	80 (61,1)	51 (38,9)	5,09 (3,98; 8,61)	129	92 (71,3)	37 (28,7)	1,97 (1,41; 3,12)	0,54 (0,39; 0,74)	0,0001	3,12
Therapieabbruch wegen UE	131	15 (11,5)	116 (88,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	129	27 (20,9)	102 (79,1)	N.A. (8,80; N.A.)	0,40 (0,21; 0,78)	0,0053	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.  
(2) Log-rank Test stratifiziert nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.

Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: RCT CA209-017 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	HR <sup>(1)</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>(2)</sup>	AD in Monaten
Jegliches UE	131	124 (94,7)	7 (5,3)	0,30 (0,26; 0,49)	129	125 (96,9)	4 (3,1)	0,16 (0,13; 0,23)	0,65 (0,50; 0,85)	0,0012	0,14
UE Grad 3-4	131	65 (49,6)	66 (50,4)	8,80 (4,17; N.A.)	129	99 (76,7)	30 (23,3)	0,33 (0,26; 1,18)	0,29 (0,20; 0,40)	<0,0001	8,47
schwerwiegende UE	131	58 (44,3)	73 (55,7)	9,56 (7,10; N.A.)	129	80 (62,0)	49 (38,0)	2,56 (1,58; 3,98)	0,44 (0,31; 0,64)	<0,0001	7,00
Therapieabbruch wegen UE	131	12 (9,2)	119 (90,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	129	25 (19,4)	104 (80,6)	N.A. (8,80; N.A.)	0,33 (0,16; 0,67)	0,0015	N.A.

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region I lt. IVRS.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

##### Studie CA209-017

Ergänzend zu den in Abschnitt 4.6 des Moduls 4 B aufgelisteten Studienunterlagen wurden folgende Studienunterlagen verwendet:

- Addendum 02 zum Studienbericht [1]
- Ergänzende Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dokument
  - Abschnitt 4.3.1.3.1

Anmerkung: Das Addendum 01 zum Studienbericht ist irrelevant, da es nur patientenindividuelle Daten (safety narratives) enthält.

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Addendum 02 to Final Clinical Study Report for Study CA209017. AN OPEN-LABEL RANDOMIZED PHASE III TRIAL OF BMS-936558 (NIVOLUMAB) VERSUS DOCETAXEL IN PREVIOUSLY TREATED ADVANCED OR METASTATIC SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). 2015.
2. European Medicines Agency. Assessment report Nivolumab BMS. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003840/0000; 21.05.2015. 2015. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003840/WC500190651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf). Aufgerufen am: 31. Juli 2015

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-7: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-017

*Der Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten wurde aus dem Abschnitt Anhang 4-F des Moduls 4 B übernommen. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalysen (siehe Modul 4 B Abschnitte 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.5). In dem vorliegenden Dokument werden ausschließlich Ergebnisse der ergänzenden Sensitivitätsanalyse dargestellt.*

**Studie: CA209-017****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209017; AN OPEN-LABEL RANDOMIZED PHASE III TRIAL OF BMS-936558 (NIVOLUMAB) VERSUS DOCETAXEL IN PREVIOUSLY TREATED ADVANCED OR METASTATIC SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC); Report Date 26.02.2015. 2015.	A
Clinicaltrials.gov. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017) 2015 [cited 2015 28 July]. Available from: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01642004">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01642004</a> .	B
Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35.	C
ICTRP WHO. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017) 2015 [cited 2015 28 July]. Available from: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642004</a> .	D
EUCTR. An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC); Revised Protocol Number 04, Incorporates amendment 11; Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01 version 1.0 dated 12-Jun-12. CheckMate 017: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 017. 2015 [cited 2015 28 July]. Available from: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004792-36/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004792-36/DE</a> .	E



Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
PharmNet.Bund. An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC); Revised Protocol Number 04, Incorporates amendment 11; Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01 version 1.0 dated 12-Jun-12. 2015 [cited 2015 28 July]. Available from: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html</a> .	F

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien  
 **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

CA209-017 ist eine randomisierte, offene, Phase-3-Studie, bei der volljährige Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach erfolgloser Vorbehandlung mit einer Platindoublette im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme Nivolumab und Docetaxel randomisiert wurden.  
A, B, C, D, E, F

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert, stratifiziert nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel und Region. Es wurde die permutierte Block-Randomisierung angewendet.  
A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Geeignete Patienten wurden verdeckt unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme Nivolumab und Docetaxel randomisiert.  
A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-017 hat ein offenes Studiendesign (open-label).  
A, B, C

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-017 hat ein offenes Studiendesign (open-label).  
A, B, C

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
A, B, C

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.  
A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A, B, C

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

CA209-017 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A, B, C

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

A

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur etwa ein Drittel der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (36 % vs. 30 % für Nivolumab vs. Docetaxel). In beiden Armen wurden Chemotherapien als Einzelsubstanzen als Folgetherapie gegeben. Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Eine Sensitivitätsanalyse, die Patienten mit Folgetherapie ab dem Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert (HR = 0,50 (95 %-KI: 0,35; 0,71), bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse und liefert keinen Hinweis, dass die Folgetherapien einen Einfluß auf das Ergebnis haben [2]. In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund des großen Effekts von Nivolumab vs. Docetaxel beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht.

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur etwa ein Drittel der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (36 % vs. 30 % für Nivolumab vs. Docetaxel). In beiden Armen wurden Chemotherapien als Einzelsubstanzen als Folgetherapie gegeben. Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Eine Sensitivitätsanalyse, die Patienten mit Folgetherapie ab dem Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert (HR = 0,50 (95 %-KI: 0,35; 0,71), bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse und liefert keinen Hinweis, dass die Folgetherapien einen Einfluß auf das Ergebnis haben [2]. In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund des großen Effekts von Nivolumab vs. Docetaxel beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkte: Verträglichkeit (UE)**

**Endpunkt: Jegliches UE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-017 hat ein offenes Studiendesign (open-label). Für jegliches UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 131/135 (97 %), Docetaxel 129/137 (94 %)). Die nicht-enhaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensurierung verzerrt sein könnten.

A, B, C

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Für jegliches UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 131/135 (97 %), Docetaxel 129/137 (94 %)). Die nicht-enhaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensurierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für jegliches UE als hoch eingestuft.

**Endpunkt: UE Grad 3-4****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

CA209-017 hat ein offenes Studiendesign (open-label). Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad 3-4 irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden.

A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 131/135 (97 %), Docetaxel 129/137 (94 %)). Die nicht-enhaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad 3-4 irrelevant, da diese UE nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 131/135 (97%), Docetaxel 129/137 (94 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4 als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: schwerwiegende UE (SUE)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja                       unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-017 hat ein offenes Studiendesign (open-label). Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden.

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja                       unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 131/135 (97 %), Docetaxel 129/137 (94 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensurierung verzerrt sein könnten.

A, B, C

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese UE nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 131/135 (97 %), Docetaxel 129/137 (94 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensurierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für schwerwiegende UE (SUE) als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

CA209-017 hat ein offenes Studiendesign (open-label). Für Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.  
A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 131/135 (97%), Docetaxel 129/137 (94 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.  
A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
A, B, C

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensurierung verzerrt sein könnten.

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 131/135 (97%), Docetaxel 129/137 (94 %)). Die nicht-enhaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensurierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar**: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

**unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.



- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**5.2 Stellungnahme: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.**

Datum	07.12.2015
Stellungnahme zu	<b>Nivolumab</b>
Stellungnahme von	<p><i>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leitgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Dr. med. Martin Sebastian, Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum Frankfurt/Main</i>  <i>Dr. med. Wilfried Eberhardt, Universitätsklinikum Essen,</i>  <i>Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber, Universitätsklinikum München</i>  <i>Prof. Dr. med. Jürgen Wolf, Universitätsklinikum Köln</i></p> <p>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.  AIO-Geschäftsstelle  Kuno-Fischer-Straße 8  14057 Berlin  Telefon 030 322932933  aio@krebsgesellschaft.de</p>

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapien, die in das Programmed-Death-Rezeptor-1 (PD-1) bzw. Programmed-Death-Rezeptor-1-Ligand(PD-L1)–System eingreifen, stellen bei soliden Tumoren ein Behandlungsprinzip dar, für das bei einzelnen Entitäten bereits eine beeindruckende Wirksamkeit in der Monotherapie gezeigt werden konnte. Große, randomisierte Phase-III Studien beim malignen Melanom, beim Nierenzellkarzinom und beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom haben bei rezidierten Patienten die der Chemotherapie überlegene Aktivität gezeigt. Zulassungen liegen bereits für die anti-PD1 Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab in den USA und Europa für Patienten mit malignem Melanom (Erstlinie und Rezidiv) und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Rezidiv Plattenepithel-Histologie, in USA auch Rezidiv nicht-Plattenepithel-Karzinom Histologie) vor. Erklärt wird der Wirkungsmechanismus dieser Antikörper gegen PD-1 bisher mit der Aufhebung der Immuntoleranz gegen Tumorzellen durch eine Aktivierung sowohl der T-Zell Induktion (im Kontakt mit Antigen-präsentierenden Zellen) als auch der Aktivierung zytotoxischer, gegen die Tumorzellen gerichteter T-Zellen (Effektor-Phase). Phase-I und Phase-II Extensionsstudien konnten bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit verschiedenen PD-1 und PD-1L Antikörpern auch nach Vorbehandlung mit platinhaltiger Standard-Chemotherapie in der ersten Therapieli-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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>nie bzw. auch nach mehreren Vortherapien noch relevante klinische Ansprechraten im Bereich zwischen 10 und 25% zeigen. Darüber hinaus wurde auch längerfristiges Gesamtüberleben und Progressions-freies-Überleben beschrieben. Mit der prospektiv-randomisierten Phase-III Studie (Checkmate 209-017) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in der Zweitlinien-Therapie nach initialer platinhaltiger Erstlinientherapie wurde jetzt zum ersten Mal der anti-PD-1 Antikörper Nivolumab mit der Standardchemotherapie Docetaxel mono verglichen und eine hoch signifikante Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 3 Monaten sowie eine signifikante Verlängerung des Progressions-freien Überlebens demonstriert. Unterstützt wurden diese Befunde noch von einer Verdoppelung der objektiven Remissionrate (RR) und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualitätsparameter in der mit dem Antikörper Nivolumab behandelten Patientengruppe. Stellt man diese positiven Ergebnisse den beobachteten Nebenwirkungen (im Wesentlichen zu Beginn der Behandlung in den ersten vier bis sechs Wochen Hautausschläge, Durchfall und Fieberschübe, danach deutliche Besserung) gegenüber, und berücksichtigt die signifikant günstigeren Raten an schwerwiegenden Komplikationen unter Nivolumab versus Docetaxel, ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Nivolumab in der Behandlung des metastasierten Plattenepithelkarzinoms in der Zweitlinientherapie nach Platin-basierter konventioneller Kombinationschemotherapie.</p> <p>Diese Bewertung entspricht damit im Kern der Evaluation des</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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>IQWiG für Patienten mit Plattenepithelkarzinom nach Platin-haltiger Vorbehandlung unter 75 Jahren, die in der Zweitlinientherapie Docetaxel erhalten könnten. Für Patienten, bei denen beste supportive Therapie die mögliche Standardbehandlung wäre (im Wesentlichen Allgemeinzustand ECOG 4,3 und in besonderen Fällen ECOG 2) gibt es aus der klinischen Studie keine ableitbaren Daten. Anzumerken ist jedoch, dass Docetaxel in Zweitlinie gegenüber best supportive getestet wurde, dafür zugelassen wurde und deshalb eine vergleichende Studie einer neuen Substanz gegenüber best supportive care schwer vertretbar ist. Die Analyse der Daten hinsichtlich einer nicht vorgeplanten, sehr kleinen Subgruppe von 11 Patienten mit Nivolumab versus 18 Patienten mit Docetaxel, die 75 Jahre und älter waren, muss kritisch beurteilt werden. Während sich diese Analyse zwar in der formalen, konsequenten Vorgehensweise des IQWiG bei solchen klinischen Nutzenbewertungen korrekt darstellt, müssen dennoch zwei relevante Punkte berücksichtigt werden:</p> <p>a) statistisch ist die Durchführung und Interpretation von Cox-Modellen bei solchen kleinen Patientenzahlen höchst umstritten,</p> <p>b) eine reine Berücksichtigung des Alters als isoliertem – und damit nicht weiter kommentiertem oder differenziertem - Stratifikationsfaktor sollte vermieden werden. Solange nicht größere Patientenzahlen zu dieser Subgruppenfragestellung vorliegen, kann nicht mit einer hinreichenden Sicherheit festgestellt werden, dass ältere Pa-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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>tienten nicht von einer solchen innovativen und deutlich weniger toxischen Therapiemodalität profitieren könnten.</p> <p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Beim metastasierten NSCLC werden aktuell bei Patientensubgruppen (besonders bei Adenokarzinomen bzw. Nicht-Plattenepithelkarzinomen) mit aktivierenden Treibermutationen und häufig nur geringer Raucheranamnese neue, sehr erfolgreiche, molekular gezielte Therapieansätze eingesetzt und weiter entwickelt. Während diese Ansätze für ungefähr 15% der Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen unser Behandlungsportfolio signifikant erweitert haben, konnten bei den fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen in den letzten Jahren keine wesentlichen Fortschritte in der Behandlung erzielt werden. Darüber hinaus handelt es sich bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen meist um Viel- und Langzeitraucher mit ausgeprägter genetischer Instabilität der Tumoren bedingt durch eine hohe intratumorale Mutationsfrequenz aufgrund der jahrzehntelangen Karzinogenbelastung. Dies und die häufige Komorbidität bei jahrzehntelangem Nikotinabusus macht diese Patientengruppe zu einer besonderen Herausforderung. Die Entwicklung neuer innovativer Therapiemodalitäten ist gerade hier dringlich.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Beim fortgeschrittenen, metastasierten Plattenepithelkarzinom der Lunge ist die aktuelle primäre Behandlung eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie (Erstlinienbehandlung). Typischerweise sind hier Kombinationen aus Cisplatin mit Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel oder Vinorelbin. Auch Carboplatin-haltige Protokolle wie Carboplatin und Paclitaxel sind alternative, zugelassene und wirksame first-line Protokolle. In der Zweitlinientherapie bei Plattenepithelkarzinomen wird präferenziell Docetaxel als Monochemotherapie eingesetzt. Üblicherweise wird diese Zweitlinientherapie allerdings nur bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (PS 0,1, selten auch 2) und fehlenden Kontraindikationen aufgrund von relevanten Komorbiditäten durchgeführt. Auch Dritt-Linien Therapien bei sehr gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 und 1) können in Einzelfällen bei Behandlungswunsch der Patienten angeschlossen werden. Wegen der geringen Zahl von Patienten in dieser Therapielinie liegen hier nur wenige prospektive Studien und noch weniger randomisierte Studien vor. Dennoch ist dieser „unmet-need“-Situation in der vorliegenden S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom Rechnung getragen worden. Behandlungen in der multiplen Therapielinie sind individuell bei Patienten mit sehr gutem AZ möglich und akzeptabel.</p>	

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>Wegen der insgesamt eingeschränkten Zahl von primären Chemotherapieprotokollen und der bisher fehlenden Alternative zum Docetaxel in der Zweitlinienbehandlung der fortgeschrittenen, metastasierten Plattenepithelkarzinome, ergibt sich für diese Patienten eine hohe Notwendigkeit der zukünftigen Entwicklung von innovativen therapeutischen Optionen.</p> <p><b>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</b></p> <p><b>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Grundsätzlich muss in diesem Begutachtungsverfahren der Zusatznutzen neuer Medikamente gegenüber der oder einer möglichen Standardbehandlung nachgewiesen werden.</p> <p>Der G-BA hatte das IQWiG beauftragt den Zusatznutzen von Nivolumab in zwei definierten Subgruppen der metastasierten Plattenepithelkarzinome der Lunge zu bewerten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten, die aufgrund der Einschlusskriterien der Zulassungsstudie für eine klassische Zweitlinien-Chemotherapie qualifizieren („Behandlung mit Docetaxel angezeigt“; ECOG 0,1 und einige 2);</li> <li>2. Patienten, bei denen wegen signifikanter Komorbiditäten oder aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes (ECOG</li> </ol>	<p><b><u>Zur zweckmäßiger Vergleichstherapie:</u></b></p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapie-wunsch des Patienten. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommt. Hinsichtlich der vorliegenden Tumorphistologie (plat-</p>

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>4,3 und einige ECOG 2) oder anderen begründeten Basisbefunden eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Docetaxel nicht indiziert oder nicht adäquat erscheint.</p> <p>Die Standardvergleichstherapie ist bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinien-Therapie nach primär Platinhaltiger Kombinationschemotherapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monochemotherapie Docetaxel bis zum Zeitpunkt der weiteren Progression oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizitäten</li> <li>2. Für diese Patienten ist „Beste Supportivbehandlung“ (BSC= Best Supportive Care) der adäquate Vergleich im Behandlungsmanagement. Allerdings ist BSC in der Zweitlinie in-zwischen schwer randomisiert prüfbar.</li> </ol> <p><b>4.2. Patientenrelevante Endpunkte</b></p> <p>Patienten-relevante Endpunkte sind das Gesamt-Überleben, das Progressionsfreie-Überleben (PFS), die Symptomkontrolle und die Lebensqualität. Grundsätzlich muss eine differenzierte Abwägung von Effektivität der innovativen Therapiemodalität versus Toxizität erfolgen.</p>	<p>tenepitheliale Histologie) wird be-rücksichtigt, dass aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen (ALK-positives NSCLC) überwiegend bei Adenokarzinomen auftreten und nur selten bei plat-tenepithelialer Histologie. Deshalb ist davon auszugehen, dass aktivierende EGFR-Mutationen und AKL-Translokationen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden An-wendungsgebiet spielen. Daher werden Therapieoptionen, die auf aktivierenden EGFR-Mutationen sowie dem ALK-positiven NSCLC basieren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Das vor-liegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft ins-besondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Pa-tientengruppe gibt es nach dem derzeiti-gen Stand der medizini-schen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Be-handlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesse-rung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Über-lebenszeitverlängerung als ein pri-märes Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care). Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behand-lungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><b><u>Zu patientenrelevanten Endpunkten:</u></b></p>

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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><b>4.2.1 Gesamt-Überlebenszeit</b></p> <p>Die klassische Second-line Behandlung von Plattenepithelkarzinom-Patienten mit noch adäquatem Performance Status (PS 0-2) ist eine Monochemotherapie mit Docetaxel. Hierunter sind im Vergleichsarm der entscheidenden Phase-III Zulassungsstudie CA 209-017 des Nivolumab mediane Gesamtüberlebenszeiten im Bereich von 6,0 Monaten beobachtet worden. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass viele klinische Studien, die im Rahmen der Medikamentenentwicklung beim NSCLC durchgeführt werden, typischerweise second- und third-line Patienten vermischen, häufig im Verhältnis 1:1. Bei der vorliegenden Beurteilung des Nivolumab ist alleinig nur eine Zweit-Linien Situation als Vergleich valide, weil dies der Selektion des Patienteneinschlusses entspricht. Der mit Nivolumab behandelte experimentelle Arm der Zulassungsstudie konnte ein mediane Überlebenszeit von 9,2 Monaten darstellen und erwies sich damit statistisch signifikant günstiger mit längeren Gesamtüberlebenszeiten (HR 0,59, <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Um diese Daten in Relation zu setzen: a) die Zulassungsstudie der Phase-III für Docetaxel in der Zweitlinientherapie (bei allen nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen) konnte gegenüber bester Supportivbehandlung nur einen medianen Überlebensvorteil von 6 Wochen darstellen. b) auch in der Erstlinienchemotherapie konnte bisher nur bei einer Phase-III Studie ein medianer Überlebensvorteil von 2</p>	<p>Siehe unten</p> <p><b><u>Zum Gesamtüberleben:</u></b></p> <p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], <math>p &lt; 0,001</math>). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen</p>

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>Monaten (8 Wochen) demonstriert werden (allerdings nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen).</p> <p><b>4.2.2. Progressionsfreies Überleben (PFS) und Ansprechen (ORR)</b></p> <p>Die randomisierte CA 209-017 Phase-III Studie zeigt ein signifikant verbessertes medianes PFS von 3,8 Monaten unter der Monotherapie mit Nivolumab. Im Vergleichsarm mit Monochemotherapie Docetaxel lag das mediane PFS bei 2,8 Monaten (HR 0,62, <math>p &lt; 0,0004</math>). Die Daten des Vergleichsarms unter Monochemotherapie mit 2,8 Monaten medianes PFS sind vergleichbar zu den in den Zulassungsstudien und grossen randomisierten Phase-III Studien beobachteten Daten für PFS (zwischen 2,5 Monaten und 3,6 Monaten). Berücksichtigt man die in CA 209-017 beobachteten objektiven Remissionsraten um 9% unter alleiniger Monochemotherapie, so sind diese Daten vergleichbar mit den beobachteten Ergebnissen in der Zulassungsstudie des Docetaxel (7%). Die objektive Remissionsrate unter Nivolumab von 22% ist ein bisher mit keiner Monochemotherapie in der Zweitlinie auch nur annähernd erreichter Wert. Nivolumab ist somit bezüglich Gesamtüberleben, PFS und ORR der Standardchemotherapie substantiell und statistisch signifikant überlegen.</p>	<p>Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 3,5 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,8 Monate in der Docetaxel-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><b><u>Zum rPFS:</u></b></p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie CA209-017 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zu-</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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><b>4.2.3. Toxizität der Behandlung</b></p> <p>Insgesamt fällt beim Nivolumab die signifikant geringere Toxizität der Grade 3 bis 5 im Vergleich zum Docetaxel auf. Diese aus der hämatologischen Toxizität in Kombination mit der oft durch das Docetaxel direkt induzierten Mukositis bekannte Risikokonstellation für Fieber in Neutropenie bis hin zur schweren Sepsis ist in allen publizierten Studien mit Docetaxel-Vergleichsarmen beobachtet worden und damit allgemein bekannt.</p> <p>Beim Nivolumab ist das akute Nebenwirkungsspektrum mit Fieber, Diarrhoe und Hautausschlag eher als sehr milde einzustufen. Dennoch sind aus den Daten beim Melanom, bei denen Patienten schon längerdauernde Behandlungen erhalten haben, spät auftretende Nebenwirkungen wie rheumatische, endokrine oder autoimmunologische Organtoxizitäten beschrieben worden. Aus diesem Grund muss eine Analyse der Langzeittoxizitäten für das Nivolumab sicher später noch nachgeliefert werden (z.B. im Rahmen einer Landmark-Toxizitätsanalyse nach 2 bzw. 3 Jahren Applikation)</p> <p><b>4.3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b></p>	<p>satznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><b><u>Zu Toxizität und UE:</u></b> Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen umfassen auch solche Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, z.B. Ereignisse mit dem bevorzugten Term (<i>preferred term</i> = PT nach MedDRA<sup>1</sup>): „Maligne Lungenneoplasie“ oder „Knochenmetastasen“. Der Anteil an jenen unerwünschten Ereignissen aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ist bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ so hoch, dass die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet bzw. nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>In Studie CA209-017 wurden unerwünschte Ereignisse mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen und zusätzlich 100 Tagen nach Behandlungsende erfasst. Die Daten nach 100 Tagen sind angesichts der längeren Beobachtungszeit relevant. Für diese Daten nach 100 Tagen sind allerdings die im Dossier dargelegten Analysen unzureichend, insbesondere da Auswirkungen, die sich allein aus der unterschiedlichen Beobachtungszeit ergeben, nicht</p>

<sup>1</sup> Medical Dictionary for Regulatory Affairs

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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>Insgesamt sind die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beim Nivolumab im Vergleich zum Docetaxel signifikant und vor allem auch klinisch relevant geringer nachweisbar. Der Vorteil bei dem Risikoprofil liegt hiermit eindeutig auf der Seite des Nivolumab im Gegensatz zur konventionellen Chemotherapie Docetaxel. Therapiebedingte Todesfälle sind in dieser Studie unter Nivolumab nicht beschrieben (wenn auch aus anderen Studien bei soliden Tumoren denkbar und möglich). Das durchaus erhöhte Risiko für Docetaxel ist aus vielen Vorläuferstudien allerdings ausreichend bekannt und akzeptiert.</p> <p><b>4.4. Nutzenbewertung in Subgruppen</b></p> <p><b>Nach Abwägung des Nutzen/Risikoprofils von Nivolumab beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Lunge in der Zweitlinientherapie kann zu den vom GBA vorgegebenen Behandlungsgruppen folgende Aussage gemacht werden:</b></p> <p><b>Bei Patienten, die in der Zweitliniensituation für die Therapie mit Docetaxel qualifizieren (ECOG 0,1, und selten 2), muss der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der bisherigen Standardbehandlung mit Docetaxel als erheblich eingestuft werden.</b></p>	<p>hinreichend berücksichtigt worden sind.</p> <p>Bezugnehmend auf diese Kritikpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme weitere Analysen zu unerwünschten Ereignissen vor. Diese Analysen sind allerdings nicht vollständig, insbesondere da entsprechende Subgruppenanalysen fehlen, obwohl in der Nutzenbewertung des IQWiG, u.a. für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4)“, statistisch signifikante Unterschiede in den Subgruppenanalysen festgestellt worden waren. Aus den nachträglich vorgelegten Analysen wird für die vorliegende Bewertung nur die neue Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ herangezogen. Diese ermöglicht eine sinnvolle Beurteilung der Daten, da Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, die bei diesem Endpunkt einen relativ hohen Anteil ausmachen. Für diesen Endpunkt zeigte sich keine Effektmodifikation für die im Dossier vorgelegten Analysen, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse aus der neuen Analyse, trotz fehlender Subgruppenanalysen, herangezogen werden können.</p> <p><i>Zu den Studienergebnissen:</i></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (gesamt)</i></p> <p>Hinsichtlich der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse in Studie CA209-017 wurde für nahezu jeden Patienten sowohl unter Behandlung mit Nivolumab als auch unter Behandlung mit Docetaxel</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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>Zu den vom IQWiG formal korrekt angegebenen Daten zur ungeplanten Subgruppenanalyse von Patienten über 75 Jahren muss kritisch angemerkt werden:</p> <p>Eine Subgruppe mit 11 Patienten, die Nivolumab erhalten haben, und 18 Patienten, die Docetaxel erhalten haben, ist für den Einschluss in eine Cox-Multivariatanalyse statistisch von der Aussagefähigkeit sehr eingeschränkt wegen der geringen Patientenzahlen. Die klinische Relevanz dieser Subgruppenbefunde muss damit angezweifelt werden.</p> <p>Noch problematischer ist die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten ohne Ergänzungen dieser Daten um Komorbiditäten oder Risikoprofile. Dies erscheint uns methodisch inakzeptabel. Vor diesem Hintergrund scheinen uns gewichtige Gründe gegen eine Applikation von Nivolumab bei älteren Patienten bei der exzellenten Verträglichkeit der Substanz nicht vorzuliegen. Für eine definitive Aussage sind allerdings deutlich mehr Daten zu fordern, die dezidiertere Aussagen zulassen. Eine Kompromisslösung zu dieser Frage könnte zum Beispiel eine größere Phase-IIIB Studie mit Dokumentation von Plattenepithelkarzinompatienten im Alter über 75 Jahre und ausführlicher Beschreibung des Toxizitätsprofils und der Überlebenszeiten in der Zukunft sein.</p> <p>Für Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Docetaxel qualifizieren (ECOG 4,3 oder selten 2), liegen von Seiten der Firma für</p>	<p>mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 34,4 % der Patienten auf und somit bei einem geringeren Anteil der Patienten als in der Docetaxel-Gruppe, der bei 51,2 % lag. Zudem zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE eine statistisch signifikante Verringerung von SUE im Vergleich von Nivolumab gegenüber Docetaxel (Hazard Ratio: 0,38 [0,25; 0,58], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)</i> Auch bei den in beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) zeigen die Ergebnisse einen Vorteil für Nivolumab auf. So trat bei 43,5 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf und somit bei deutlich weniger Patienten im Vergleich zu 72,1 % der Patienten in der Docetaxel-Gruppe. Dieser deutliche Unterschied zeigt sich auch in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Hazard Ratio: 0,25 [0,17; 0,36], <math>p &lt; 0,001</math>).</p>



Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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>das Nivolumab bisher keine belastbaren Daten vor. Auch hier sollte präferentiell eine größere Phase-II Extension mit detaillierter Dokumentation von Wirkungen und Nebenwirkungen in den Gruppen mit ECOG 4,3, und selten 2 durchgeführt werden. Eine Randomisation ist in diesem Patientenkollektiv entsprechend schwierig und ethisch grenzwertig. Diese Problematik ist auch vor dem Hintergrund des bis jetzt geringen Nebenwirkungsprofil von Nivolumab zu sehen. Dennoch könnte eine größere Patientengruppe mit detaillierten Angaben zu Symptomverlauf und Nebenwirkungsspektrum unter Nivolumab hilfreich sein, eine gut fundierte Evaluation des Nivolumab mit Extrapolation auch in das Wirkungsspektrum der Substanz darstellen. Über eventuell dennoch notwendige randomisierte Studien gegenüber „Bester Supportiver Therapie“ könnte anhand dieser Daten dann erneut und deutlich fundierter entschieden werden.</p>	<p>Für diese Ergebnisse zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Demnach liegt zwar sowohl für die Subgruppe der unter 75-jährigen als auch für die Subgruppe der über 75-jährigen ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab vor, allerdings mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Effektschätzers. Da sich die Ergebnisse für die Subgruppen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und des Ausmaßes des Effekts nicht von dem der Gesamtpopulation unterscheiden, ergibt sich hieraus kein relevanter Unterschied für die Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p><i>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i> In der Nivolumab-Gruppe haben deutlich weniger Patienten die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe (10,7 % versus 20,2 %). Auch in der Auswertung für die mediane Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab (Hazard Ratio: 0,31 [0,16; 0,62], p &lt; 0,001).</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i> Bei den häufig dokumentierten unerwünschten Ereignissen, bei denen potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten („spezifische unerwünschte Ereignisse“), zeigt sich in einer rein qualitativen Beurteilung auf Basis der Gesamtraten ein Vorteil für Nivolumab.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

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)
		Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen konsistent einen geringeren Schaden für die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel und somit einen Zusatznutzen für Nivolumab durch die Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel.  <b><u>Zu Subgruppen:</u></b> <u>Siehe oben.</u>

### 5.3 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	7. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab Nr. 338, A15-32, Version 1.0, 12. November 2015
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Fachausschuss der Bundesärztekammer (<a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität von Bronchialkarzinomen steigen weltweit noch immer an (1). Im Jahr 2011 wurden in Deutschland 52.717 Fälle von Bronchialkarzinom neu diagnostiziert (Männer: 35.141; Frauen: 17.576). Bronchialkarzinome waren 2011 für 43.944 Todesfälle (Männer: 29.653; Frauen: 14.291) verantwortlich und sind somit die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgten damit den veränderten Rauchgewohnheiten bei beiden Geschlechtern (2).</p> <p>Bronchialkarzinome haben eine 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 wird für über 80 % der Fälle verantwortlich gemacht (1).</p> <p>Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit 85–90 % aller Fälle das häufigste Bronchialkarzinom (1).</p> <p>Bei Patienten mit NSCLC ohne Mutationen und in gutem Allgemeinzustand ist eine platinbasierte Chemotherapie die medikamentöse Behandlung erster Wahl. Als Mittel zweiter Wahl steht für Patienten mit plattenepithelialer Histologie Docetaxel zur Verfügung. Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, können mit Erlotinib (insbesondere wenn sie eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen) oder Vinorelbin behandelt werden (1;4–6).</p> <p>Seit Juli dieses Jahres ist Nivolumab zugelassen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelia-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ler Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen (7).</p> <p>Ferner besitzt es eine Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen (8).</p> <p>Der humane Immunglobulin G4 monoklonale Antikörper Nivolumab bindet an den Programmed-Death-1(PD-1)-Rezeptor und blockiert dadurch die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Diese werden von aktivierten Immunzellen und von vielen Tumorzellen exprimiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der Effektorfunktionen der T-Zellen. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktion, indem es die Bindung von PD-1 an seine Liganden verhindert (7;9;10).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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. 9         IQWiG Dossier- bewer-	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Population der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie wurde in zwei Subpopulationen unterteilt und für diese die jeweils geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom G-BA festgelegt:</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen und ZVT zu Nivolumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 845 459 885">Fragestellung</th> <th data-bbox="459 845 952 885">Indikation</th> <th data-bbox="952 845 1153 885">ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 885 459 1037">1</td> <td data-bbox="459 885 952 1037">Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist</td> <td data-bbox="952 885 1153 1037">Docetaxel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1037 459 1189">2</td> <td data-bbox="459 1037 952 1189">Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="952 1037 1153 1189">Best supportive care (BSC)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fragestellung 1: Unter der Annahme, dass es sich bei der</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT	1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel	2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	Best supportive care (BSC)	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapie-wunsch des Patienten. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommt.</p>
Fragestellung	Indikation	ZVT									
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel									
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	Best supportive care (BSC)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
tung, S. 9 (Tab. 4)	<p>chemotherapeutischen Vorbehandlung um eine platinbasierte Behandlung handelt, stimmt die AkdÄ der Auswahl von Docetaxel als ZVT für Fragestellung 1 zu.</p> <p>Fragestellung 2: Die Entscheidung, ob Patienten Docetaxel erhalten können oder nicht, ergibt sich im Wesentlichen durch den Allgemeinzustand. Aus Sicht der AkdÄ ist wünschenswert, dass zukünftig auch Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score (PS) <math>\geq 2</math>) verstärkt in Studien einbezogen werden. Auch Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Docetaxel geeignet sind, kann eine medikamentöse Behandlung angeboten werden. Als ZVT für diese Fragestellung kommen Erlotinib (insbesondere bei Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation) und Vinorelbin in Frage. Nur für Patienten, die keine medikamentöse Behandlung wünschen, wäre Best Supportive Care (BSC) die geeignete ZVT.</p>	<p>Hinsichtlich der vorliegenden Tumorhistologie (platteneitheliale Histologie) wird berücksichtigt, dass aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen (ALK-positives NSCLC) überwiegend bei Adenokarzinomen auftreten und nur selten bei platteneithelialer Histologie. Deshalb ist davon auszugehen, dass aktivierende EGFR-Mutationen und AKL-Translokationen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen. Daher werden Therapieoptionen, die auf aktivierenden EGFR-Mutationen sowie dem ALK-positiven NSCLC basieren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
Dossier pU,	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung 1 wird die Studie CA209-017 eingeschlossen. Zur Beantwortung der Fragestellung 2 werden vom pharmazeutischen Hersteller (pU) keine Daten vorgelegt. Deshalb wird im Weiteren auf diese Fragestellung nur noch bei der Einschätzung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens eingegangen.</p> <p><b>Studie CA209-017</b></p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Modul 4B, S. 59–69</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 10–19</p>	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab mit Docetaxel.</p> <p>Primärer Endpunkt war Gesamtüberleben; sekundäre Endpunkte waren unter anderem objektive Ansprechrates, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie. Die Patienten mussten sich im Krankheitsstadium IIIB oder IV befinden und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG-PS 0 oder 1).</p> <p>Die eingeschlossenen Patienten erhielten in einem parallelen Design Nivolumab (3 mg/kg KG alle zwei Wochen intravenös) oder Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen intravenös; Prämedikation mit Dexamethason). Während die Dosierung von Nivolumab entsprechend der Fachinformation erfolgte, war bei Docetaxel eine – gemäß Fachinformation nicht vorgesehene – zweimalige Dosisreduktion bei Auftreten von therapiebedingten UE möglich. Da hiervon jedoch nur 9,3 % der verabreichten Dosen betroffen waren, ist gemäß der Einschätzung des IQWiG nicht von einer relevanten Beeinflussung auszugehen. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu.</p>	<p>Der Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-017 zugrunde. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, in die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Tumorphistologie nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie eingeschlossen wurden. In der Studie CA209-017 wurden die Therapieeffekte von Nivolumab gegenüber Docetaxel in einem randomisierten, offenen Vergleich untersucht. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel). Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis November 2014 an 95 Zentren in 21 Ländern in Nord- und Südamerika, Australien sowie West- und Osteuropa durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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 Behandlung erfolgte bis zu einem Krankheitsprogress, bis zum Auftreten nicht tolerabler UE oder bis zum Widerruf des Einverständnisses.</p> <p>Die Studiendauer war – beim primären Endpunkt Gesamtüberleben – abhängig vom Eintritt einer vorab definierten Zahl von Todesereignissen. Die Studie wurde nach einer a priori geplanten Zwischenanalyse vorzeitig beendet, da sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gezeigt hatte.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer im Nivolumab-Arm betrug 3,25 Monate, im Docetaxel-Arm 1,41 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 9,30 bzw. 5,98 Monate.</p> <p>Das offene Studiendesign kann akzeptiert werden, da eine tatsächliche Verblindung wegen des unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrums der verwendeten Wirkstoffe (z. B. sehr häufig auftretende Alopezie unter Docetaxel) kaum aufrecht zu erhalten wäre und der zusätzliche Aufwand einer verblindeten Studie (z. B. durch die unterschiedlichen Applikationsintervalle) nicht gerechtfertigt scheint. Allerdings besteht durch das offene Studiendesign ein erhebliches Verzerrungspotenzial (11), insbesondere bei einigen Endpunkten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit.</p> <p>Die Studiendauer ist zur Erfassung der Gesamtmortalität angemessen. Daten zum Langzeitüberleben stehen aktuell noch aus, wer-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	den aber für die weitere Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab relevant sein. Auch die EMA fordert, entsprechende Langzeitdaten aus der Studie CA209-017 nachzureichen ((12), S. 80).	
Dossier pU, Modul 4B, S. 60–61, S. 62–64 (Tab. 4- 10)  IQWiG Dossier- bewertung, S. 16–17 (Tab. 9)	<p><b><u>Studienpopulation</u></b></p> <p>Es wurden insgesamt 272 Patienten in die Behandlungsarme randomisiert (Nivolumab 135; Docetaxel 137). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert, u. a. nach Vorbehandlung mit Paclitaxel. Das mediane Alter der Patienten betrug im Nivolumab-Arm 62 Jahre, im Docetaxel-Arm 64 Jahre. 82,2 % im Nivolumab-Arm waren männlich, im Docetaxel-Arm 70,8 %. Im Nivolumab-Arm wiesen 20,0 % einen ECOG-PS von 0 und 78,5 % von 1 auf (Docetaxel: 27,0 % bzw. 73,0 %). Im Nivolumab-Arm waren 89,6 % und im Docetaxel-Arm 94,2 % aktive oder frühere Raucher.</p> <p>Insgesamt wertete das IQWiG die Gruppen hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika als hinreichend vergleichbar. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu.</p> <p>Durch die Beschränkung auf Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0–1) ist das Kollektiv nicht voll repräsentativ für die all-</p>	<p>Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Bewertung. Da jedoch nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1) eingeschlossen waren, lassen sich für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 oder höher) aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.</p> <p>Aufgrund einer Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 15.12.2014, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie vorzeitig beendet. Den Patienten im Docetaxel-Arm der Studie wurde danach eine Weiterbehandlung mit Nivolumab im Rahmen einer optionalen Extensionsphase angeboten. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 15.12.2014 und somit auf Daten, die noch nicht von einem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden zudem die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten aus dem Datenschnitt vom</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	gemeine Versorgungssituation. Der Ausschluss von Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist wissenschaftlich nicht begründet. Wünschenswert wäre, auch Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-PS $\geq$ 2) einzuschließen, da dies typischer für den Versorgungsalltag in dieser Indikation ist.	30.07.2015 ergänzend herangezogen. Bis zu diesem Datenschnitt aus der Extensionsphase der Studie hatten insgesamt 6 Patienten ihre Therapie von Docetaxel auf Nivolumab gewechselt. Der Datenschnitt war zwar nicht prädefiniert, wurde jedoch auf Anforderung der Zulassungsbehörde (EMA) durchgeführt.
IQWiG Dossierbewertung, S. 20  IQWiG Dossierbewertung, S. 52	<p><b><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></b></p> <p>Das IQWiG schließt in seine Bewertung folgende Endpunkte ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: Gesamtüberleben</li> <li>• Morbidität: Symptomatik, Gesundheitszustand</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen: schwere UE (CTCAE Grad 3–4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE, spezifische UE (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen)</li> </ul> <p>Die AkdÄ stimmt im Wesentlichen der Auswahl der einbezogenen Endpunkte durch das IQWiG zu. Der Endpunkt arzneimittelbezogene UE ist gemäß IQWiG nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar. Aus Sicht der AkdÄ wäre jedoch wünschenswert, auch die arzneimittelbezogenen UE (also Nebenwirkungen im engeren Sinn) einzubeziehen. Gerade in einer offenen Studie mag dieser End-</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 3,5 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,8 Monate in der Docetaxel-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie CA209-017 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. 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>punkt jedoch problematisch sein.</p> <p>Weitere vom pU erhobene Endpunkte wie objektive Ansprechrate, progressionsfreies Überleben oder jegliche UE werden im Weiteren nicht berücksichtigt.</p>	<p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen umfassen auch solche Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, z.B. Ereignisse mit dem bevorzugten Term (<i>preferred term</i> = PT nach MedDRA<sup>1</sup>): „Maligne Lungenneoplasie“ oder „Knochenmetastasen“. Der Anteil an jenen unerwünschten Ereignissen aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ist bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ so hoch, das die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet bzw. nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>In Studie CA209-017 wurden unerwünschte Ereignisse mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen und zusätzlich 100 Tagen nach Behandlungsende erfasst. Die Daten nach 100 Tagen sind angesichts der längeren Beobachtungszeit relevant. Für diese Daten nach 100 Tagen sind allerdings die im Dossier dargelegten Analysen unzureichend, insbesondere da Auswirkungen, die sich allein aus der unterschiedlichen Beobachtungszeit ergeben, nicht hinreichend berücksichtigt worden sind.</p> <p>Bezugnehmend auf diese Kritikpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme weitere Analysen zu unerwünschten Ereignissen vor. Diese Analysen sind allerdings nicht</p>

<sup>1</sup> Medical Dictionary for Regulatory Affairs

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. 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>vollständig, insbesondere da entsprechende Subgruppenanalysen fehlen, obwohl in der Nutzenbewertung des IQWiG, u.a. für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4)“, statistisch signifikante Unterschiede in den Subgruppenanalysen festgestellt worden waren. Aus den nachträglich vorgelegten Analysen wird für die vorliegende Bewertung nur die neue Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ herangezogen. Diese ermöglicht eine sinnvolle Beurteilung der Daten, da Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, die bei diesem Endpunkt einen relativ hohen Anteil ausmachen. Für diesen Endpunkt zeigte sich keine Effektmodifikation für die im Dossier vorgelegten Analysen, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse aus der neuen Analyse, trotz fehlender Subgruppenanalysen, herangezogen werden können.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen konsistent einen geringeren Schaden für die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel und somit einen Zusatznutzen für Nivolumab durch die Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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 4B, S. 76 (Tab. 4-18)</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24 (Tab. 14), S. 25</p>	<p><b><u>Ergebnisse</u></b></p> <p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p>Medianes Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab 9,23 Monate (95 % Konfidenzintervall [CI] 7,33–13,27); Docetaxel 6,01 Monate (95 % CI 5,13–7,33)</li> <li>• Hazard Ratio (HR): 0,59 (95 % CI 0,44–0,79), <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul> <p>Es liegt ein signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab vor. Bei der Betrachtung der Subgruppen (s. u.) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (<math>&lt; 75</math> Jahre / <math>\geq 75</math> Jahre). Das IQWiG sieht hier einen Zusatznutzen von Nivolumab bei unter 75-Jährigen, während bei älteren Patienten kein Zusatznutzen besteht.</p> <p>Die AkdÄ sieht hier für die Gesamtpopulation einen Zusatznutzen (Begründung s. u.).</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt wird vom IQWiG als erheblich eingestuft. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) und die American Society of Clinical Oncology (ASCO) haben kürzlich Empfehlungen zur Bewertung des Nutzens onkologischer Arzneimittel gegeben (13;14). Demnach ist die vorliegende Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 3,22 Monaten als klinisch bedeutsam zu werten. Auch die AkdÄ sieht</p>	<p><b><u>Zum Gesamtüberleben:</u></b></p> <p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], <math>p &lt; 0,001</math>). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (<math>&lt; 75</math> Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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 4B, S. 84–109, S. 92 (Abb. 5), S. 100 (Abb. 6)</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 26, S. 47–50</p>	<p>diese Lebensverlängerung als bedeutsam an. Allerdings handelt es sich nach Einschätzung der AkdÄ nicht um eine „erhebliche“, sondern lediglich eine „moderate“ Lebensverlängerung. Die AkdÄ stellt somit einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab fest.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG hinsichtlich der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Hinweis) zu.</p> <p><b>Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG liegen keine verwertbaren Daten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor. Zwar ist dem IQWiG zuzustimmen, dass der Anteil ausgewerteter Patienten mit unter 70 % bereits zu Studienbeginn zu niedrig war, um verlässliche Aussagen zu treffen. Außerdem besteht gerade bei diesen Endpunkten teilweise ein erhebliches Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign. Angesichts der vorliegenden, wenngleich nur eingeschränkt verwertbaren Daten ist jedoch unwahrscheinlich, dass für diesen Parameter eine Unterlegenheit von Nivolumab gegenüber Docetaxel vorliegt. Aus Sicht der AkdÄ liegt hier ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p><b>Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)</b></p>	<p>auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p> <p><b><u>Zur Morbidität:</u></b></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 3,5 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,8 Monate in der Docetaxel-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], p &lt; 0,001).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie CA209-017 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zu-</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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 4B, S. 113 (Tab. 4-40)</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24 (Tab. 14), S. 32–33 (Tab. 17)</p> <p>IQWiG</p>	<p>Patienten mit Ereignis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab 43,5 %; Docetaxel 72,1 %</li> </ul> <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab 9,56 (95 % CI 4,70 – n. a.); Docetaxel 0,33 (95 % CI 0,26–0,92); (n. a. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht)</li> </ul> <p>Hazard Ratio: 0,25 (0,17–0,36), <math>p &lt; 0,001</math></p> <p>Es liegt ein signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab und somit ein Zusatznutzen vor. Anders als das IQWiG (erheblich) schätzt die AkdÄ das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein, da trotz relevanter Reduktion auch unter Nivolumab schwere UE in nennenswertem Ausmaß auftreten. Da die Nebenwirkungsprofile (und damit die UE-Profile) unter Nivolumab und Docetaxel unterschiedlich sind und möglicherweise auch die zeitliche Dynamik ihres Auftretens, wäre eine längere Beobachtungszeit wünschenswert. Wegen des offenen Studiendesigns schätzt die AkdÄ die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wie das IQWiG als Anhaltspunkt ein.</p> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Das IQWiG sieht die Ergebnisse zu SUE wegen des hohen Anteils von Ereignissen, die einen Progress der Grunderkrankung darstellen, als nicht verwertbar an. Aus Sicht der AkdÄ ist es nicht zuläs-</p>	<p>satznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><b>Symptomatik</b></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der Studie CA209-017 mit dem Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen „Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)“ erhoben. In den vorgelegten Auswertungen war jedoch der Anteil der Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, insgesamt zu gering, um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Bereits zu Studienbeginn lagen für die Symptomatik lediglich für 69 % (Nivolumab-Gruppe) und 63 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf noch einmal weniger Patienten, für die Daten vorhanden waren. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.</p> <p>Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Symptomatik vor. Aufgrund der unzureichenden Aussagekraft wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.</p> <p><b>Gesundheitszustand</b></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie CA209-017 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Aus den vorgelegten Auswertungen gehen jedoch keine ausreichend belastbaren Ergebnisse hervor, da auch hier der Anteil der Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, ins-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierbewertung, S. 27, 51; Anhang B, S. 75 (Tab. 24)</p> <p>IQWiG Dossierbewertung Anhang B, S. 75 (Tab. 24)</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 113 (Tab. 4-40)</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24 (Tab. 14),</p>	<p>sig, diese Daten komplett außer Acht zu lassen. Einige der dokumentierten Ereignisse sind als therapieassoziiert zu werten. So wurden z. B. 10,1 % schwerwiegende febrile Neutropenien unter Docetaxel beobachtet, unter Nivolumab 0 %. Dies ist ein bedeutender Unterschied, der nicht auf einen Progress des NSCLC zurückgeführt werden kann. Aus Sicht der AkdÄ liegt hier ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p><b>Therapieabbruch wegen UE</b></p> <p>Patienten mit Ereignis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab 10,7 %; Docetaxel 20,2 %</li> </ul> <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab: n. a. (95 % CI n. a. – n. a.); Docetaxel: n. a. (95 % CI 6,83 – n. a.); (n. a. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht)</li> </ul> <p>Hazard Ratio: 0,31 (95 % CI 0,16–0,62), <math>p &lt; 0,001</math></p> <p>Es liegt eine signifikante Überlegenheit von Nivolumab vor. Die AkdÄ schätzt den Zusatznutzen aus den gleichen Gründen, wie bei „schwere UE“ ausgeführt, als beträchtlich ein, während das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen konstatiert. Auch für diesen Endpunkt wäre eine längere Beobachtungsdauer wünschenswert. Hin-</p>	<p>gesamt zu gering war, um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Bereits zu Studienbeginn lagen für die Symptomatik lediglich für 72 % (Nivolumab-Gruppe) und 64 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf noch einmal weniger Patienten, für die Daten vorhanden waren. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.</p> <p><b><u>Zur Lebensqualität:</u></b></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-017 ebenfalls mit dem Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen „Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)“ erhoben. Hierfür werden die zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehenen Fragen aus dem Fragebogen herangezogen. Bereits zu Studienbeginn lagen lediglich für 69 % (Nivolumab-Gruppe) und 63 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten aus dieser Erhebung vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf Daten von nur knapp 65 % (Nivolumab-Gruppe) und 61 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten und sind somit nicht geeignet um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.</p> <p>Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität vor. Aufgrund der unzureichenden Aussagekraft wird auf die Darstellung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
S. 32–33 (Tab. 17)  IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 27, 52	<p>sichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens stimmt die AkdÄ mit dem IQWiG überein (Anhaltspunkt).</p> <p><b>Spezifische UE</b></p> <p>Aus methodischen Gründen hat das IQWiG diese Daten nur qualitativ ausgewertet. Trotz der kürzeren Beobachtungsdauer unter Docetaxel waren deutlich mehr Ereignisse zu beobachten als unter Nivolumab, für das insgesamt nur wenige spezifische UE beobachtet wurden.</p> <p>Das IQWiG stellt hier für „spezifische UE: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Nivolumab fest, während es für „spezifische UE: Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie“ einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden feststellt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung grundsätzlich zu. Allerdings werden klinisch bedeutsame UE wie z. B. Pneumonitis nicht in die Bewertung einbezogen. Gemäß EPAR wurden in der Studie CA209-017 sechs, in der Studie CA209-063 acht Fälle von Pneumonitis/interstitieller Lungenerkrankung im Zusammenhang mit Nivolumab berichtet, von denen 13 als arzneimittelbezogen eingeschätzt wurden ((12), S. 103). In einer gepoolten Analyse der beiden Studien entspricht dies einer Inzidenz von Pneumonitis/interstitieller Lungenerkrankung von 5,2 % (13/248) unter Nivo-</p>	<p>der Ergebnisse verzichtet.</p> <p><b><u>Zu UE:</u></b></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (gesamt)</i> Hinsichtlich der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse in Studie CA209-017 wurde für nahezu jeden Patienten sowohl unter Behandlung mit Nivolumab als auch unter Behandlung mit Docetaxel mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 34,4 % der Patienten auf und somit bei einem geringeren Anteil der Patienten als in der Docetaxel-Gruppe, der bei 51,2 % lag. Zudem zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE eine statistisch signifikante Verringerung von SUE im Vergleich von Nivolumab gegenüber Docetaxel (Hazard Ratio: 0,38 [0,25; 0,58], p &lt; 0,001).</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)</i> Auch bei den in beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) zeigen die Er-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>lumab ((12), S. 90). In der Phase-1-Studie MDX1106-03 trat Pneumonitis bei 3 von 37 Patienten auf. In der Docetaxel-kontrollierten Studie CA209-017 traten fünf Fälle von Pneumonitis sowie ein Fall von Lungeninfiltrat im Nivolumab-Arm auf. Demgegenüber steht ein Fall von interstitieller Lungenerkrankung unter Docetaxel ((15), Tabelle 9). In der Studie CA209-063 ((16), S. 23) wird über einen Todesfall bei interstitieller Lungenerkrankung im Zusammenhang mit Nivolumab berichtet.</p> <p>Im EPAR wird darauf hingewiesen, dass die Datenbasis für die Bestimmung seltener und immunvermittelter Nebenwirkungen unzureichend ist ((12), S. 104). Anhand der vorliegenden Daten ist nicht auszuschließen, dass unter einer Behandlung mit Nivolumab mehr Fälle von Pneumonitis auftreten. Bei insgesamt geringer Fallzahl an schweren spezifischen UE unter Therapie mit Nivolumab sind aus Sicht der AkdÄ weitere Daten (längere Beobachtungsdauer, größeres Patientenkollektiv) für eine abschließende Bewertung erforderlich.</p>	<p>gebnisse einen Vorteil für Nivolumab auf. So trat bei 43,5 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf und somit bei deutlich weniger Patienten im Vergleich zu 72,1 % der Patienten in der Docetaxel-Gruppe. Dieser deutliche Unterschied zeigt sich auch in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Hazard Ratio: 0,25 [0,17; 0,36], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Für diese Ergebnisse zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Demnach liegt zwar sowohl für die Subgruppe der unter 75-jährigen als auch für die Subgruppe der über 75-jährigen ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab vor, allerdings mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Effektschätzers. Da sich die Ergebnisse für die Subgruppen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und des Ausmaßes des Effekts nicht von dem der Gesamtpopulation unterscheiden, ergibt sich hieraus kein relevanter Unterschied für die Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p><i>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>In der Nivolumab-Gruppe haben deutlich weniger Patienten die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe (10,7 % versus 20,2 %). Auch in der Auswertung für die mediane Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifi-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>kanter Vorteil für Nivolumab (Hazard Ratio: 0,31 [0,16; 0,62], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i> Bei den häufig dokumentierten unerwünschten Ereignissen, bei denen potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten („spezifische unerwünschte Ereignisse“), zeigt sich in einer rein qualitativen Beurteilung auf Basis der Gesamtraten ein Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen konsistent einen geringeren Schaden für die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel und somit einen Zusatznutzen für Nivolumab durch die Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel.</p>
<p>Dossier pU, Modul 4B, S. 117–275</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 28–30</p>	<p><b>Subgruppen</b></p> <p>Der pU legt Daten zu verschiedenen, <i>a priori</i> definierten Subgruppen vor.</p> <p>Das IQWiG stellt u. a. für den Endpunkt Gesamtmortalität einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (&lt; 75 Jahre / <math>\geq 75</math> Jahre) fest. Im Gegensatz zu älteren Patienten liegt für Patienten &lt; 75 Jahre ein signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab vor.</p> <p>Das IQWiG leitet hieraus für den Endpunkt Gesamtmortalität einen</p>	<p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], <math>p &lt; 0,001</math>). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>; mediane Überle-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Zusatznutzen für Nivolumab bei Patienten unter 75 Jahren ab, während es bei älteren Patienten keinen Zusatznutzen sieht. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung nicht zu, da die Fallzahlen in den Gruppen der <math>\geq 75</math>-Jährigen mit 11 bzw. 18 Patienten niedrig sind und das Ergebnis auf Zufall beruhen könnte. Ferner ist dieses Ergebnis aus Sicht der AkdÄ nicht plausibel, da insbesondere keine kontinuierliche Abhängigkeit der HR in der dreistufigen Altersgruppierung (<math>&lt; 65</math> Jahre / <math>\geq 65</math> Jahre bis <math>&lt; 75</math> Jahre / <math>\geq 75</math> Jahre) besteht.</p> <p>Nach Ansicht der AkdÄ sollte die Gesamtpopulation unabhängig vom Alter betrachtet werden.</p>	<p>benszeit 9,2 versus 6,0 Monate.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (<math>&lt; 75</math> Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Aus den vorgelegten Daten lässt sich ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel ableiten. Zu bedenken ist allerdings, dass verlässliche Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht in ausreichendem Umfang vorliegen. Ferner ist die Datenlage zur langfristigen Sicherheit und zum Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und unerwünschten Ereignissen unzureichend ((12), S. 104). Somit fehlen zum gegenwärtigen Zeitpunkt wichtige Informationen für die umfassende Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Die Subgruppenbildung des IQWiG nach Alter hält die AkdÄ nicht für sinnvoll.</p> <p>Während das IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtmortalität als „erheblich“ einstuft, sieht die AkdÄ die Überlebensverlängerung (im Median um 3,22 Monate) durch Nivolumab nach der aktuellen Datenlage lediglich als moderat und den Zusatznutzen für diesen Endpunkt entsprechend als beträchtlich an. Sollten zukünftig überzeugende Daten zum Langzeitüberleben vorgelegt werden, wäre ein Hochstufen des Zusatznutzens nach erneuter Bewertung denkbar.</p> <p>Für die Endpunkte schwere UE und Therapieabbruch wegen UE sieht das IQWiG ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen. Aus</p>	<p>Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegen Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel) vor. Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse, dass mit der Behandlung mit Nivolumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel erzielt wird, deren Ausmaß als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Nivolumab zeigt sich im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen. Zudem ist das Risiko für einen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für Nivolumab deutlich geringer als für Docetaxel. Neben den konsistent positiven Effekten von Nivolumab auf die vorliegenden Endpunkte wird in der Gesamtbewertung berücksichtigt, dass sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik als auch zur Lebensqualität der Patienten aussagekräftige Daten fehlen. Zusammengenommen wird für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel festgestellt.</p> <p>Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Sicht der AkdÄ kann jedoch nicht von einer „weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ ((17), Tab. 12, S. 187) gesprochen werden, sodass nach Einschätzung der AkdÄ auch für diese Endpunkte der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen ist.</p> <p>Die AkdÄ weist auf die durch die Selektion der eingeschlossenen Patienten begrenzte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG-PS <math>\geq</math> 2) hin.</p> <p>Insgesamt sieht die AkdÄ einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel bei Patienten in gutem oder nur gering eingeschränktem Allgemeinzustand mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie. Da verlässliche Daten zu relevanten Endpunkten (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Langzeitüberleben) nicht vorliegen, sollte der Beschluss des G-BA auf zwei Jahre befristet und die entsprechenden Daten nachgefordert werden.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Bei fehlenden Daten zu dieser Fragestellung liegt kein Anhalt für einen Zusatznutzen von Nivolumab vor.</p>	<p>Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ weicht bei Fragestellung 1 hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens von der Einschätzung des IQWiG ab und sieht ledig-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>lich einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgt die AkdÄ dem IQWiG (Hinweis).</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass keine ausreichenden Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Lebensqualität sowie zum Langzeitüberleben vorliegen und somit eine umfassende Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre. Für die Neubewertung sollten die genannten ausstehenden Daten erhoben werden.</p> <p>Bei Fragestellung 2 schließt sich die AkdÄ der Meinung des IQWiG an und sieht ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. 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.
2. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html). Zuletzt geprüft: 26. November 2015.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - 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/KID2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile). 9. Ausgabe, Berlin, 2013.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2015.
5. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 53 - Nivolumab (Nivolumab BMS®) for the second-line therapy of metastatic squamous non-small cell lung cancer. Wien; Stand: August 2015.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) NCCN Guidelines for Patients - Non-Small Cell Lung Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp>. Fort Washington, Version 2.2016, Stand: 23. November 2015.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juli 2015.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Oktober 2015.
9. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012; 12: 252-264.
10. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA: Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. Ther Adv Med Oncol 2015; 7: 85-96.
11. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.
12. European Medicines Agency (EMA): Nivolumab BMS - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003840/WC500190651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/003840/0000, Doc.Ref.: EMA/CHMP/392114/2015. London, 21. Mai 2015.
13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 2015; 26: 1547-1573.

14. 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.
15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Supplementary Appendix: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.
16. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D et al.: Supplementary appendix: Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 257-265.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.2: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf). Köln, 22. April. 2015.

#### 5.4 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	03. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Lena Zimmermann</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 16.11.2015 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®) nehmen. Nivolumab ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. AstraZeneca hat ein Produkt zur Behandlung des NSCLC in der Entwicklung und ist daher von dem Verfahren betroffen.</p> <p><b>Ausschluss von Endpunkten in der Nutzenbewertung</b></p> <p>Der Hersteller hat im Dossier statistisch signifikante Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) innerhalb einer zusätzlichen Analyse zur umfassenden Darstellung der Mortalität präsentiert: HR für Nivolumab vs. Docetaxel: 0,62 (95 %-KI: 0,47; 0,81) (1).</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt den Endpunkt PFS in der Nutzenbewertung nicht und berichtet die Ergebnisse nicht im Bericht (2).</p>	<p>Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 3,5 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,8 Monate in der Docetaxel-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie CA209-017 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>PFS als patienten-relevanter Endpunkt in der Nutzenbewertungen onkologischer Indikationen.</b></p> <p>Stellt sich in klinischen Studien heraus, dass das zu untersuchende Arzneimittel einen Effekt zeigt, kann man den Patienten den Zugang zu diesem Medikament nach Progress aus ethischen Gründen nicht verwehren (3; 4). Somit ist anzunehmen, dass die meisten der Patienten, die im Kontrollarm einen Progress erleiden, im weiteren Verlauf der Studie mit dem zu untersuchenden Arzneimittel behandelt werden. Bei der statistischen Auswertung des Endpunkts OS wird in den meisten Fällen eine Intention-to-treat Auswertung gefordert. Das bedeutet, dass Patienten in den Gruppen ausgewertet werden, welchen sie zu Beginn der Studie zugeteilt worden sind. Da Patienten im Kontrollarm nach Progress mit dem zu untersuchenden Medikament behandelt werden, gehen bei der Auswertung des Kontrollarms auch die Effekte der medizinischen Intervention nach Therapiewechsel ein. Dies kann dazu führen, dass bei dem Endpunkt OS keine statistische Signifikanz erreicht werden kann, da der Effekt des zu untersuchenden Arzneimittels unterschätzt wird (3).</p> <p>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) beschreibt in der <i>Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products</i> die Relevanz des Endpunkts PFS. Zwar ist das Gesamtüberleben (OS) aus klinischer und methodischer Perspektive der überzeugendste Endpunkt, aber in den meisten onkologischen Studien ist auch eine Verlängerung des PFS relevant für den Patientennut-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zen.</p> <p>Von der EMA wird neben OS auch PFS als primärer Endpunkt in pivotalen onkologischen akzeptiert.</p> <p>Bei der Wahl des primären Endpunkts in Phase III-Studien sollte das relative Toxizitätsprofil des zu untersuchenden Arzneimittels sowie das erwartete Überleben nach Progress, die Verfügbarkeit weiterer Therapielinien und die Prävalenz des Leidens berücksichtigt werden.</p> <p>Wenn PFS als primärer Endpunkt gewählt wurde, sollte OS als sekundärer Endpunkt berichtet werden und umgekehrt (5).</p> <p><b>Aufgrund der in dieser Stellungnahme genannten Herausforderungen bei der Auswertung des Endpunkts OS, welche mit einem Therapiewechsel aufgrund eines Progress in klinischen Studien in onkologischen Indikationen verbunden sind, sollte der Sichtweise der EMA gefolgt werden, dass PFS in onkologischen Studien ein relevanter Endpunkt für den Patienten ist und aus den oben beschriebenen Gründen als primärer Endpunkt bei onkologischen Studien definiert werden kann. Folglich sollte PFS in der Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel als patienten-relevanter Endpunkt berücksichtigt werden.</b></p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme



## Literaturverzeichnis

1. **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Nivolumab BMS). Modul 4 B. [Online] 08. August 2015. [Zitat vom: 03. Dezember 2015.] [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12\\_Modul4B\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12_Modul4B_Nivolumab.pdf).
2. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V . [Online] 12. November 2015. [Zitat vom: 03. Dezember 2015.] [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_neues-AWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_neues-AWG.pdf).
3. **Aidelsburger, P.; Wasem, J.** Kosten-Nutzen-Bewertungen. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. [Online] Juli 2008. [Zitat vom: 02. Dezember 2015.] <https://www.pa-gesundheit.de/pdf/KNB/03/4.2-Gutachten-Onkologie.pdf>.
4. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie.** Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. [Online] August 2013. [Zitat vom: 02. Dezember 2015.] [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf).
5. **European Medicines Agency.** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal. [Online] 13. December 2012. [Zitat vom: 02. Dezember 2015.] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).

## 5.5 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	07. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab/Nivolumab BMS
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.11.2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Nivolumab (Nivolumab BMS).</p> <p>Nivolumab ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert (Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA, 2015a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu einem differenziertem Ergebnis (siehe Tabelle 1) (IQWiG, 2015a).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

**Tabelle 6 Wirkstoff Nivolumab - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zu-**

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>satznutzens</b>				
	<b>Prüfpräparat</b>	<b>ZVT</b>	<b>Subgruppe</b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist			
I	Nivolumab	Docetaxel	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen  Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist			
II	Nivolumab	BSC	Zusatznutzen nicht belegt	
BSC: best supportive care, ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat in der Europäischen Union für den Wirkstoff Afatinib die Marktzulassung zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Europäische Kommission, 2014a) und für den Wirkstoff				

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nintedanib in Kombination mit Docetaxel die Marktzulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (Europäische Kommission, 2014b). BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab.</p>	
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Nivolumab einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend.</p> <p>Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch die Meinung nur eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen. Dadurch könnte die Objektivität der Evaluierung erhöht werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahmeberechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenle-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gung der entsprechenden Antworten hilfreich und gut. Zudem würde es die Transparenz des Prozesses erhöhen.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Veröffentlichung der potenziellen Interessenkonflikte des Experten nicht das Transparenzgebot (IQWiG, 2015a), auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert. Auch dadurch könnte die Transparenz des Verfahrens erhöht und die unterschiedlichen Aspekte aus der Patientensicht objektiver in das Verfahren einfließen.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre einer Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich und gut (siehe auch Kommentar bezüglich des medizinisch-fachlichen Beraters).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissen-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

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><b>1. Die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist nicht transparent</b></p> <p>Auf Grundlage der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO und basierend auf dem Anwendungsgebiet von Nivolumab<sup>1</sup> leitet der G-BA Docetaxel und Best-Supportive-Care als ZVT ab. Aus den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015) geht jedoch nicht hervor, wie diese Bestimmung begründet wird.</p> <p>Neben der Darstellung der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet (S. 3 ff.) soll durch eine systematische Recherche der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Bestimmung der ZVT präsentiert werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). Dabei wurden systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte, evidenz-basierte systematische Leitlinien, jedoch keine Primärliteratur berücksichtigt (S. 76)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

<sup>1</sup> Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015a)



Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

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>(Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). Eingeschlossen wurden sämtliche Arbeiten zur Indikation „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom“. Insgesamt wurden 655 Quellen identifiziert, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden.</p> <p>Eine genauere Definition dieser Selektionskriterien ist nicht gegeben, sodass unklar ist, was bspw. als hinreichende Qualität angesehen wurde. Nach dieser Selektion wurden 110 Quellen eingeschlossen, jedoch lediglich 32 Quellen ohne die Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen. Es ist daher nicht nachvollziehbar, welche Maßstäbe bei der Auswahl der relevanten Publikationen zur Ableitung der ZVT angelegt wurden.</p> <p>Auch hier würde eine Offenlegung der Selektionskriterien die Transparenz des Verfahrens erhöhen.</p> <p>In einem weiteren Schritt wurden die identifizierten Quellen aufgelistet, jedoch ohne Einordnung inwieweit und in welchem Ausmaß diese zur Herleitung der ZVT herangezogen wurden. Eine farbliche Kennzeichnung der Quellen mit Bezug zur relevanten Patientengruppe mit plattenepithelialer Histologie, wie auf S. 6 angekündigt, ist nicht ersichtlich (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). Anhand der dargestellten Recherche sowie Evidenzsynopse ist nicht ersichtlich, mit welcher Begründung alleinig Docetaxel als ZVT bestimmt wurde.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

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><b>2. Neben Docetaxel sollte auch Erlotinib als ZVT im vorliegendem Anwendungsgebiet berücksichtigt werden</b></p> <p>In Modul 3B (S. 23) stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) dar, dass „Docetaxel und Erlotinib [...] für die Therapie von vorbehandelten Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV mit plattenepithelialer Histologie zugelassen und empfohlen“ sind. Wie der pU in Modul 3B (S. 25) weiter ausführt, werden „in der S3-Leitlinie von 2010 [...] Docetaxel und Erlotinib als Zweitlinientherapie bei plattenepithelialer Histologie empfohlen“ (Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA, 2015b).</p> <p>Auch in den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ des G-BA (Stand: Juni 2015) wird Erlotinib im Kapitel II unter „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ gelistet. Zudem umfasst die Evidenzrecherche des G-BA neben der S3-Leitlinie von 2010 (Goeckenjan et al., 2010) weitere Leitlinien (Azzoli et al., 2011; de Marinis et al., 2011; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014), die Docetaxel und Erlotinib gleichermaßen als Zweitlinientherapie empfehlen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapie-wunsch des Patienten. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommt.</p> <p>Hinsichtlich der vorliegenden Tumorphistologie (plattenepitheliale</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

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>Evidenzlage Erlotinib und Docetaxel im Anwendungsgebiet</u></p> <p>Erlotinib wurde im Jahr 2005 in Europa zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat, zugelassen (Roche Pharma AG, 2013).</p> <p>Basis für diese initiale Zulassung waren die Daten der Studie BR.21, die ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter Erlotinib gegenüber Placebo bei Patienten mit unselektioniertem NSCLC, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, zeigten (Shepherd et al., 2005). In der Patientenpopulation mit unselektioniertem Plattenepithelkarzinom war ein signifikanter Überlebensvorteil unter Erlotinib gegenüber Placebo nachweisbar (HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]) (Leon und Lee, 2012).</p> <p>Die Wirksamkeit von Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) in der Zweitlinie wurde in zwei Studien TAX 317 und TAX 320 untersucht, die in Patienten mit NSCLC unabhängig von ihrer Histologie durchgeführt wurden. In der TAX 317-Studie (Docetaxel versus BSC) konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden (Shepherd et al., 2000; Fossella, 2002). In der TAX 320-Studie wurde Docetaxel versus Vinorelbin oder Ifosfamid getestet. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im 1-Jahres-Überleben, welches im Docetaxel-Arm mit 32% im Vergleich zum Kontrollarm (19%) signifikant höher war (p=0,025) (Fossella et al., 2000). Für diese</p>	<p>Histologie) wird berücksichtigt, dass aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen (ALK-positives NSCLC) überwiegend bei Adenokarzinomen auftreten und nur selten bei plattenepithelialer Histologie. Deshalb ist davon auszugehen, dass aktivierende EGFR-Mutationen und AKL-Translokationen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen. Daher werden Therapieoptionen, die auf aktivierenden EGFR-Mutationen sowie dem ALK-positiven NSCLC basieren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderli-</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

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>Docetaxel-Studien sind in Bezug auf Patienten mit Plattenepithelkarzinom keine Subgruppenanalysen bezüglich der Effektivität publiziert.</p> <p>Für die Behandlung mit Erlotinib konnte weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit zu Docetaxel in der Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Lunge gezeigt werden (Ciuleanu et al., 2012; Garassino et al., 2013; Kawaguchi et al., 2014). Dies wird untermauert durch die Ergebnisse von Metaanalysen, die hinsichtlich Gesamtüberleben keinen signifikanten Unterschied von Erlotinib im Vergleich zu Chemotherapie aufzeigen (Lee et al., 2014; Zhao et al., 2014).</p> <p>Dennoch wird Erlotinib – trotz Zulassung im Anwendungsgebiet und trotz Leitlinienempfehlung – nicht als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt. Dies erscheint auf Grundlage der Kriterien zur Bestimmung der ZVT gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO und basierend auf allen publizierten klinischen Daten nicht sachgerecht.</p>	<p>chen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

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><b>3. Die Subgruppenbildung für das Alter durch das IQWiG ist nicht adäquat</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer verwendet in seinem Dossier verschiedene Trennwerte für das Alter. Es handelt sich hierbei um das kalendarische Alter, das bekanntermaßen vom biologischen Alter abweichen kann. In der Realität handelt es sich bei Älteren um eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichem Allgemeinzustand. Daher sind Patienten individuell zu betrachten (Meoni et al., 2013; Weiss und Langer, 2013)</p> <p>Aufgrund möglicher Unterschiede zwischen dem biologischen und dem kalendarischen Alter erscheint es daher sinnvoller, die Therapiewahl zum Beispiel anhand von Komorbiditäten (Blanco et al., 2008) und des Allgemeinzustandes des Patienten (ECOG-PS) vorzunehmen.</p> <p>Im Gegensatz zu Vorbehandlung mit Paclitaxel und Region war die Randomisierung nicht für Alter stratifiziert. Dies führt zu einer höheren Unsicherheit der Subgruppenergebnisse. Das IQWiG sieht a priori geplante Analysen von Subgruppen, nach denen die Randomisierung stratifiziert wurde, als Goldstandard an (Cui et al., 2002; IQWiG, 2015b). Wie im Dossier des pU ausgeführt (siehe 4.2.5.5, Modul 4B), war die „RCT nicht gepowert, um Überlegenheit von Nivolumab vs. ZVT in den Subgruppen aufzudecken“ und es „wurde keine Adjustierung für multiples Testen“ durchgeführt (Bristol-Myers</p>	<p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], <math>p &lt; 0,001</math>). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (<math>&lt; 75</math> Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

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>Squibb GmbH &amp; Co. KGaA, 2015c). Die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Hinweise und Belege der Subgruppenmerkmale ist damit generell hoch und schon daher die Interaktions-p-Werte für die Subgruppe Alter mit großer Vorsicht zu interpretieren.</p> <p>Der pU weist in seinem Dossier weiter darauf hin, dass „die Ergebnisse insbesondere dann mit äußerster Vorsicht interpretierbar sind, wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe Patientenzahlen aufweisen.“ (Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA, 2015c). Der in der Nutzenbewertung betrachtete Trennwert von 75 Jahren resultiert in einer sehr geringen Besetzung der Subgruppe <math>\geq 75</math> Jahre (29/272 (Gesamtüberleben) bzw. 28/260 (schwere UE (CTCAE Grad 3–4)) (jeweils 11%), siehe Tabelle 16 der Nutzenbewertung, (IQWiG, 2015a)). Die Sensitivität des Ergebnisses für den Trennwert zeigt sich darüber hinaus bei Betrachtung eines alternativen Trennwerts von 65 Jahren. Für diesen Trennwert ergibt sich kein Hinweis auf eine Interaktion (Tabellen 4-45 und 4-65, Modul 4B, (Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA, 2015c)).</p> <p>Insgesamt ist daher die Verwendung des kalendarischen Alters nicht hilfreich und der Hinweis auf Interaktion in der Subgruppenanalyse mit dem Trennwert 75 Jahre als zufällig anzusehen. Eine Subgruppenbildung auf Basis dieses Trennwerts ist daher auf Basis der vorliegenden RCT nicht adäquat.</p>	<p>der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p>

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><b>4. Für die Berechnung der Zielpopulation ist als Ausgangsbasis die Summe aus 5-Jahresprävalenz und Inzidenz zu berücksichtigen</b></p> <p>Laut IQWiG stellt die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 eine Untergrenze sowie die Addition der 5-Jahres-Prävalenz (2014) und der Inzidenz (2015) eine Obergrenze der Patienten mit Lungenkarzinom dar (IQWiG, 2015a).</p> <p>BI ist der Auffassung, dass die relevante Ausgangsbasis für alle Berechnungen die Summe aus Inzidenz und 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms ist. Durch diesen Ansatz werden die innerhalb eines Jahres behandelbaren Patienten erfasst. Die vom IQWiG verwendete 5-Jahres-Prävalenz als Untergrenze betrachtet nicht alle behandelbaren Patienten des laufenden Jahres. Die 5-Jahresprävalenz ist lediglich eine Punktprävalenz, d.h. sie betrachtet nur Patienten bei denen am Anfang des Jahres eine Erkrankung bekannt war und unterschätzt so die Zielpopulation. Da davon auszugehen ist, dass nicht alle Patienten das ganze Jahr über mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden, könnte man die Zahl der inzidenten Patienten um die tatsächliche Behandlungsdauer adjustieren.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die angegebene Größe der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt in einer größtenteils plausiblen Größenordnung, wenn auch die Ober- und Untergrenze insgesamt vermutlich unterschätzt sind: Einerseits liegt bereits bei der Ermittlung der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom eine Unterschätzung vor, da der pharmazeutische Unternehmer die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015 als Obergrenze für seine Berechnungen heranzieht wohingegen das IQWiG diesen Wert als Untergrenze verwendet und die Addition der Prävalenz des Jahres 2014 und Inzidenz des Jahres 2015 zur Abschätzung der absoluten Obergrenze heranzieht. Hierdurch würde eine größere Spanne der Patienten mit Lungenkarzinom resultieren. Andererseits liegt wahrscheinlich bei Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, eine Überschätzung vor, da in den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers unter anderem unklar bleibt, wie viele Patienten eine Zweitlinienchemotherapie beginnen.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1] Azzoli, C. G., Temin, S., Aliff, T., et al. 2011. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 29(28), 3825-31.
- [2] Blanco, J. A., Toste, I. S., Alvarez, R. F., et al. 2008. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age Ageing*, 37(6), 715-8.
- [3] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2015a. Fachinformation Nivolumab BMS. . Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/020736> [Aufgerufen am 19.11.2015].
- [4] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2015b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab - Modul 3B. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12\\_Modul3B\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf) [Aufgerufen am 27.11.2015].
- [5] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2015c. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab - Modul 4B. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12\\_Modul4B\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12_Modul4B_Nivolumab.pdf) [Aufgerufen am 30.11.2015].
- [6] Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicens, S., et al. 2012. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 13(3), 300-8.
- [7] Cui, L., Hung, H. M., Wang, S. J., et al. 2002. Issues related to subgroup analysis in clinical trials. *J Biopharm Stat*, 12(3), 347-58.
- [8] de Marinis, F., Rossi, A., Di Maio, M., et al. 2011. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer*, 73(1), 1-10.
- [9] Europäische Kommission. 2014a. Afatinib Produktinformation. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002280/human\\_med\\_001698.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002280/human_med_001698.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Aufgerufen am 14.10.2015].
- [10] Europäische Kommission. 2014b. Nintedanib Produktinformation. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002569/human\\_med\\_001822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002569/human_med_001822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Aufgerufen am 03.12.2015].
- [11] Fossella, F. V., DeVore, R., Kerr, R. N., et al. 2000. 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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 18(12), 2354-62.
- [12] Fossella, F. V. 2002. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 3 Suppl 2S23-8.
- [13] Garassino, M. C., Martelli, O., Brogгинi, M., et al. 2013. 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(10), 981-8.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Nivolumab. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-186/2015-06-26\\_Informationen-zVT\\_Nivolumab\\_neues-AWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-186/2015-06-26_Informationen-zVT_Nivolumab_neues-AWG.pdf) [Aufgerufen am 27.11.2015].



- [15] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- [16] IQWiG. 2015a. Nivolumab BMS – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_neues-AWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_neues-AWG.pdf) [Aufgerufen am 19.11.2015].
- [17] IQWiG. 2015b. Allgemeine Methoden - Version 4.2 vom 22. April 2015. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) [Aufgerufen am 15.10.2015].
- [18] Kawaguchi, T., Ando, M., Asami, K., et al. 2014. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol*, 32(18), 1902-8.
- [19] Lee, J. K., Hahn, S., Kim, D. W., et al. 2014. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *Jama*, 311(14), 1430-7.
- [20] Leon, L. & Lee, G. 2012. Comparative efficacy and safety of erlotinib in non-small cell lung cancer of squamous cell and adenocarcinoma histology in the Phase 3 NCIC CTG BR.21 and SATURN (BO18192) Trials. 37th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; September 28–October 2, 2012; Vienna, Austria. (Abst 1277p).
- [21] Meoni, G., Cecere, F. L., Lucherini, E., et al. 2013. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol*, 4282-90.
- [22] Roche Pharma AG. 2013. Fachinformation Tarceva. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/009240> [Aufgerufen am 26.11.2015].
- [23] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2014. Management of lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (UK): SIGN 2014; (SIGN Publication No. 137).
- [24] Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., et al. 2000. 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*, 182095-103.
- [25] Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., et al. 2005. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 353123-32.
- [26] Weiss, J. & Langer, C. 2013. Treatment of lung cancer in the elderly patient. *Semin Respir Crit Care Med*, 34(6), 802-9.
- [27] Zhao, N., Zhang, X. C., Yan, H. H., et al. 2014. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer*, 85(1), 66-73.

## 5.6 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	07. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab / Nivolumab BMS/Opdivo®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Übertragbarkeit eines Zusatznutzens gegenüber einer zielgerichteten zVT auf Patientengruppen mit Best Supportive Care als zVT</b></p> <p>Der pU bringt hinsichtlich der Übertragbarkeit eines Zusatznutzens in der Patientengruppe 1 auf die Patientengruppe 2 in Modul 3A, Kapitel 3.1 auf Seite 12 seines Dossiers auf Basis einer Unterteilung in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten die folgende Argumentation vor:</p> <p><i>„BMS folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT, merkt allerdings an, dass die Aufteilung in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten aus den Einschränkungen für die momentan zur Verfügung stehende Therapieoption Docetaxel resultiert und damit nicht zwingend auf die Therapie mit Nivolumab übertragbar ist (Details siehe Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2). BMS geht davon aus, dass Nivolumab aufgrund der Effektivität und der Verträglichkeit auch bei einem Teil der Patienten eingesetzt werden kann, die für Docetaxel nicht mehr geeignet sind.</i></p> <p><i>Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, wird der medizinische, patientenrelevante Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel nachgewiesen.</i></p> <p><i>Für Patienten, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr angezeigt ist, aber Nivolumab noch in Frage kommt, wird der medizinische, patientenrelevante Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT BSC nachgewiesen.“</i></p>	<p>Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und anderen Nebenwirkungen erreicht wird. Begründung: Der Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-017 zugrunde. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, in die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Tumorphistologie nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie eingeschlossen wurden. In der Studie CA209-017 wurden die Therapieeffekte von Nivolumab gegenüber Docetaxel in einem randomisierten, offenen Vergleich untersucht. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel). Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis November 2014 an 95 Zentren in 21 Ländern in Nord- und Südamerika, Australien sowie West- und Osteuropa durchgeführt. Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Bewertung. Da</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammengefasst wird seitens des pU dargelegt, dass aufgrund der klinischen Überlegenheit von Nivolumab gegenüber Docetaxel unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten eine Übertragung des Zusatznutzens auf Nivolumab vs. BSC gerechtfertigt ist.</p> <p>Des Weiteren führt der pU in seinem Dossier in Modul 4 z. B. auf den Seiten 303 und folgend aus:</p> <p><i>„Es ist [...] nicht davon auszugehen, dass diese an Docetaxel ausgerichtete Differenzierung auf eine Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob Docetaxel-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein.</i></p> <p><i>Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Docetaxel-ungeeigneten Patienten untersucht. Jedoch können nach Ansicht von BMS die Ergebnisse bei Docetaxel-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Die Übertragbarkeit ist v.a. durch die großen, statistisch hoch signifikanten Effekte von Nivolumab gerechtfertigt.“</i></p> <p>Vorliegend handelt es sich um eine neue Arzneimitteltherapie mit nachgewiesenen positiven Effekten gegenüber einer zielgerichteten zVT. Der vorhandene Zusatznutzen ist nach Ansicht des BPI auch</p>	<p>jedoch nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1) eingeschlossen waren, lassen sich für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 oder höher) aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten. Aufgrund einer Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 15.12.2014, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie vorzeitig beendet. Den Patienten im Docetaxel-Arm der Studie wurde danach eine Weiterbehandlung mit Nivolumab im Rahmen einer optionalen Extensionsphase angeboten. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 15.12.2014 und somit auf Daten, die noch nicht von einem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden zudem die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten aus dem Datenschnitt vom 30.07.2015 ergänzend herangezogen. Bis zu diesem Datenschnitt aus der Extensionsphase der Studie hatten insgesamt 6 Patienten ihre Therapie von Docetaxel auf Nivolumab gewechselt. Der Datenschnitt war zwar nicht prädefiniert, wurde jedoch auf Anforderung der Zulassungsbehörde (EMA) durchgeführt.</p> <p>Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Es liegt keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber einer Best-Supportive-Care vor. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus Studie CA209-017 (Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist) auf Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist,</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf solche Patienten übertragbar, für die bislang und vor Zulassung der neuen Arzneimitteltherapie lediglich BSC als Therapieoption in Frage gekommen ist.</p> <p>Wenn gegenüber einer aktiven Therapie positive Effekte bspw. im Hinblick auf die Überlebenszeit gezeigt werden konnten, sollten diese Effekte auch als untere Grenze des zu erwartenden relativen Behandlungseffekts des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber BSC berücksichtigt werden, da unter BSC selbst keine Überlebenszeitverlängerung erwartbar ist.</p> <p>Durch eine neue Arzneimitteltherapie kann zudem auch für Patienten ohne bisherige aktive Therapie eine solche vielfach angeboten werden.</p> <p>Liegen wie im vorliegenden Fall schlüssige Begründungen vor, sollte eine Übertragbarkeit eines endpunktbezogenen Zusatznutzens gegenüber einer zielgerichteten Therapie auf eine Patientengruppe mit der zVT Best Supportive Care vom G-BA akzeptiert werden.</p>	<p>übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand der vorgelegten Studiendaten als nachgewiesen angesehen werden, dass die Kriterien, die bei der Wahl der Therapie für bzw. gegen eine Behandlung mit Docetaxel sprechen, insbesondere der Allgemeinzustand der Patienten, keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Nivolumab sowie die Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie haben sollen.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

IQWiG: Dossierbewertung Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [A15-32], Version 1.0, Stand 12.11.2015 (Zugriff: 74.12.2015) URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a15-32-nivolumab-neues-anwendungsgebiet-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6893.html>

## 5.7 Stellungnahme: Celgene GmbH

Datum	04.12.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®)
Stellungnahme von	Celgene GmbH



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das pharmazeutische Unternehmen Celgene möchte nachfolgend anhand des Beispiels von Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®) zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms auf die allgemeine Situation bei AMNOG-Nutzenbewertungsverfahren eingehen, in der eine Patientengruppe mit Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA bestimmt wird.</p> <p>Für Patientengruppen mit BSC als zVT ist es schwierig Evidenz zu generieren, wenn keine direkten vergleichenden Studien zu Best-Supportive-Care vorliegen. In der Regel ist dies dann der Fall, wenn für den Vergleichsarm einer Zulassungsstudie seitens der EMA bewusst ein aktiver Komparator im Anwendungsgebiet gefordert wurde, da Best-Supportive-Care in der entsprechenden Indikation nicht mehr dem Therapiestandard entspricht.</p> <p>Zusammenfassend stellt sich nach Ansicht der Celgene GmbH aufgrund oben genannter Punkte die Situation oftmals so dar, dass Patienten in der Regel nicht in ein Studiensetting mit BSC als Vergleichsarm randomisiert werden können, da die Inkludierung eines BSC-Arms in einer solchen Studie aufgrund vorhandener aktiver Komparatoren für die in Frage kommende Studienpopulation unethisch wäre. Nachfolgend soll anhand des Beispiels von Nivolumab sowie allgemein aufgezeigt werden, wie und aus welchen Gründen die Übertragbarkeit eines Zusatznutzens gegenüber einer zielgerichteten Therapie auf Basis der Evidenz aus einer oder mehrerer RCTs auf eine weitere Patientengruppe mit BSC als zVT durch IQWiG und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA gewährleistet sein sollte.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

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>S.7, Zeilen 9-13;  S. 8, Zeilen 18-21, Zeilen 43-50 (Tabelle 3);  S. 31, Zeilen 31-38;  S. 36, Zeilen 10-15, Zeilen 38-45 (Tabelle 19);  Seite 65, Zeile 38-45</p>	<p><b>Übertragbarkeit des nachgewiesenen Zusatznutzens eines zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer zielgerichteten zVT auf eine Patientengruppe mit zVT Best-Supportive-Care (hier: Nivolumab vs. Docetaxel sowie Nivolumab vs. Best-Supportive-Care)</b></p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Im Sinne einer Übertragbarkeit des Zusatznutzens in der Patientengruppe 1 auf die Situation in der Patientengruppe 2 wird seitens des pU in Modul 3A, Kapitel 3.1, S. 12 auf Basis einer Unterteilung in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten wie folgt argumentiert:</p> <p><i>„BMS folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT, merkt allerdings an, dass die Aufteilung in Docetaxel-geeignete und Docetaxel-ungeeignete Patienten aus den Einschränkungen für die momentan zur Verfügung stehende Therapieoption Docetaxel resultiert und damit nicht zwingend auf die Therapie mit Nivolumab übertragbar ist (Details siehe Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2). BMS geht davon aus, dass Nivolumab auf-</i></p>	<p>Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und anderen Nebenwirkungen erreicht wird. Begründung: Der Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-017 zugrunde. Bei dieser Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, in die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Tumorphistologie nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie eingeschlossen wurden. In der Studie CA209-017 wurden die Therapieeffekte von Nivolumab gegenüber Docetaxel in einem randomisierten, offenen Vergleich untersucht. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Ni-</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

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><i>grund der Effektivität und der Verträglichkeit auch bei einem Teil der Patienten eingesetzt werden kann, die für Docetaxel nicht mehr geeignet sind. Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, wird der medizinische, patientenrelevante Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel nachgewiesen. Für Patienten, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr angezeigt ist, aber Nivolumab noch in Frage kommt, wird der medizinische, patientenrelevante Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT BSC nachgewiesen.“</i></p> <p>Der pU argumentiert mit anderen Worten, dass die klinische Überlegenheit von Nivolumab gegenüber Docetaxel angesichts der Evidenz der vorliegenden RCT eine Übertragbarkeit des Zusatznutzens auch auf die Situation von Nivolumab vs. BSC rechtfertigt.</p> <p>In Modul 4 (beispielsweise auf S. 303f.) führt der pU hierzu aus:</p> <p><i>Es ist ... nicht davon auszugehen, dass diese an Docetaxel ausgerichtete Differenzierung auf eine Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob</i></p>	<p>volumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel). Die Studie wurde im Zeitraum Oktober 2012 bis November 2014 an 95 Zentren in 21 Ländern in Nord- und Südamerika, Australien sowie West- und Osteuropa durchgeführt. Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Bewertung. Da jedoch nur Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1) eingeschlossen waren, lassen sich für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 oder höher) aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten. Aufgrund einer Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 15.12.2014, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab für das Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie vorzeitig beendet. Den Patienten im Docetaxel-Arm der Studie wurde danach eine Weiterbehandlung mit Nivolumab im Rahmen einer optionalen Extensionsphase angeboten. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 15.12.2014 und somit auf Daten, die noch nicht von einem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden zudem die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten aus dem Datenschnitt vom 30.07.2015 ergänzend herangezogen. Bis zu diesem Datenschnitt aus der Extensionsphase der Studie hatten insgesamt 6 Patienten ihre Therapie von Docetaxel auf Nivolumab gewechselt. Der Datenschnitt war zwar nicht prädefiniert, wurde jedoch auf Anforderung</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

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><i>Docetaxel-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein.</i></p> <p><i>Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Docetaxel-ungeeigneten Patienten untersucht. Jedoch können nach Ansicht von BMS die Ergebnisse bei Docetaxel-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Docetaxel-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Die Übertragbarkeit ist v.a. durch die großen, statistisch hoch signifikanten Effekte von Nivolumab gerechtfertigt.</i></p> <p>Celgene schließt sich der diesbezüglichen Meinung des pU an. Bei einer neu zugelassenen Arzneimitteltherapie mit nachgewiesener Effektivität und Verträglichkeit gegenüber einer als zVT ausgewiesenen zielgerichteten zVT ist ein hieraus resultierender Zusatznutzen auch auf Patienten übertragbar, für die bislang (vor Zulassung der neuen Arzneimitteltherapie) lediglich BSC als Therapieoption in Frage gekommen ist.</p> <p>Patienten, für die generell keine weiteren zielgerichteten</p>	<p>der Zulassungsbehörde (EMA) durchgeführt.</p> <p>Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Es liegt keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber einer Best-Supportive-Care vor. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus Studie CA209-017 (Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist) auf Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand der vorgelegten Studiendaten als nachgewiesen angesehen werden, dass die Kriterien, die bei der Wahl der Therapie für bzw. gegen eine Behandlung mit Docetaxel sprechen, insbesondere der Allgemeinzustand der Patienten, keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Nivolumab sowie die Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie haben sollen.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

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>Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können und kommen damit auch nicht für eine Behandlung mit der neuen Arzneimitteltherapie in Frage.</p> <p>Gegenüber einer aktiven Therapie nachgewiesene Effekte wie z.B. verlängertes Überleben, sollten die untere Grenze des zu erwartenden relativen Behandlungseffekts des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber BSC darstellen, da unter BSC primär keine Überlebenszeitverlängerung zu erwarten ist.</p> <p>Zudem stellt die neue Arzneimitteltherapie auch eine neue Therapieoption für Patienten dar, die bisher keine aktive Therapie erhalten konnten.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p>Die Akzeptanz der Übertragbarkeit eines Zusatznutzens gegenüber einer zielgerichteten Therapie innerhalb eines Anwendungsgebiets auf eine Patientengruppe mit Best-Supportive-Care als ZVT sollte von IQWiG und G-BA gewährleistet sein, sofern schlüssige Argumente hinsichtlich einer Übertragbarkeit des Zusatznutzens anhand der End-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

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)
	punkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit seitens des pU dokumentiert sind.	
S.7, Zeilen 9-13;  S. 8, Zeilen 18-21, Zeilen 43-50 (Tabelle 3);  S. 31, Zeilen 31-38;  S. 36, Zeilen 10-15, Zeilen 38-45 (Tabelle 19);  Seite 65, Zeile 38-45	<p><b>Ausmaß und Aussagesicherheit des Zusatznutzens bei einem Vergleich eines zu bewertenden Arzneimittels mit Best-Supportive-Care vs. einem RCT-basierten Vergleich mit einer zielgerichteten zVT</b></p> <p>Wie bereits anhand des Beispiels von Nivolumab dokumentiert, ist die Übertragbarkeit des Zusatznutzens eines Arzneimittels gegenüber einer zielgerichteten zVT auf den Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care intuitiv mittels einer Unterscheidung hinsichtlich der Eignung bzw. Nichteignung eines Patienten für den Erhalt der zielgerichteten zVT (hier: Docetaxel) erklärbar.</p> <p>Da diese Eignung bzw. Nichteignung in keinem Zusammenhang mit den Eigenschaften bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels (hier: Nivolumab) steht, kann die entsprechende Unterscheidung eine mangelnde Übertragbarkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens auf die Situation gegenüber BSC auch aus Celgene-Sicht nicht rechtfertigen.</p>	Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegen Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel) vor. Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse, dass mit der Behandlung mit Nivolumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel erzielt wird, deren Ausmaß als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Nivolumab zeigt sich im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen. Zudem ist das Risiko für einen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für Nivolumab deutlich geringer als für Docetaxel. Neben den konsistent positiven Effekten von Nivolumab auf die vorliegenden Endpunkte wird in der Gesamtbewertung berücksichtigt, dass sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik als auch zur Lebensqualität der Patienten aussagekräftige Daten fehlen. Zusammengenommen wird für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel festgestellt.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

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)
		Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft..



## Literaturverzeichnis

Lediglich Bezugnahme auf Dokumente aus dem AMNOG-Verfahren zu Nivolumab:

- IQWiG-Nutzenbewertung
- Modul 3A des eingereichten Nutzendossiers
- Modul 4A des eingereichten Nutzendossiers

## 5.8 **Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

Datum	7. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>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.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> <th>DGHO</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>zusätzliche Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>ZVT Vorschlag</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">für Docetaxel geeignet</td> <td rowspan="2">Doxetaxel</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2">Beleg</td> <td>&lt;75 Jahre</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>Docetaxel</td> </tr> <tr> <td>≥75 Jahre</td> <td>n.q.<sup>1</sup></td> <td>Anhaltspunkt</td> <td></td> </tr> <tr> <td>für Docetaxel nicht geeignet</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>n.q.<sup>1</sup></td> <td>Anhaltspunkt</td> <td></td> <td>kein</td> <td>-</td> <td>Erlotinib oder BSC</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: <sup>1</sup>n.q. – nicht quantifizierbar</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>							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. <sup>1</sup>	Anhaltspunkt		für Docetaxel nicht geeignet	Best Supportive Care	n.q. <sup>1</sup>	Anhaltspunkt		kein	-	Erlotinib oder BSC	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
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. <sup>1</sup>	Anhaltspunkt																																				
für Docetaxel nicht geeignet	Best Supportive Care	n.q. <sup>1</sup>	Anhaltspunkt		kein	-	Erlotinib oder BSC																																			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedrig, der Unterschied zu Docetaxel ist dramatisch.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>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 krebsbedingten Todesfälle verantwortlich. Lungenkrebs ist bei Männern die zweit-, bei Frauen die siebthäufigste Todesursache.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 2 dargestellt [2].</p> <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Neben dem Allgemein-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zustand 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.</p> <p><b>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>The flowchart details treatment pathways for NSCLC. For ECOG 0-2 patients, treatment is stratified by biomarkers: ALK/ROS1<sup>2</sup> translocation (platinum-based combinations ± Bevacizumab or Crizotinib), EGFR<sup>3</sup> mutations (Del 19, L858R, T790M, Exon 20 insertions, or other mutations), and EGFR/ALK/ROS1 status (mutated vs. not mutated/translocated). For ECOG 3 patients, treatment is based on EGFR<sup>3</sup> and ALK/ROS1<sup>2</sup> status. Outcomes like PD<sup>7</sup>, CR, PR, SD, and BSC<sup>10</sup> are noted at various points.</p>	
<p>Legende: <sup>1</sup>Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes; ; <sup>2</sup>ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; <sup>3</sup>EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; <sup>4</sup>Afatinib – Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit aktivierenden Exon 19-Deletionen; <sup>5</sup>Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Taxane, Vinorelbin; <sup>6</sup>bevorzugt Pemetrexed beim ALK+ NSCLC; <sup>7</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; <sup>8</sup>Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; <sup>9</sup>nur bei Adenokarzinom; <sup>10</sup>BSC – Best Supportive Care;</p>	

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge, nach Chemotherapie</b>							
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
Shepherd, 2000 [3]	NSCLC <sup>6</sup>	Best Supportive Care	Docetaxel	204	0 vs 7,7 <sup>7</sup>	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, 2013 [6]	NSCLC	Docetaxel	Erlotinib	222	15,5 vs 3,0 p = 0,001	2,9 vs 2,4 0,71 p = 0,02	8,2 vs 5,4 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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Brahmer, 2015 [8]</b>	<b>NSCLC, Plattenepithel</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Nivolumab</b>	<b>272</b>	<b>9 vs 20</b> <b>p = 0,008</b>	<b>2,8 vs 3,5</b> <b>0,62</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>6,0 vs 9,2</b> <b>0,59</b> <b>p &lt; 0,001</b>		
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; <sup>7</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie</b>; <sup>8</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b> bzw. <b>Kontrolle</b>;</p> <p>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.</p>									



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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><b>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>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.</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommt. Hinsichtlich</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>der vorliegenden Tumorhistologie (plattenepitheliale Histologie) wird berücksichtigt, dass aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen (ALK-positives NSCLC) überwiegend bei Adenokarzinomen auftreten und nur selten bei plattenepithelialer Histologie. Deshalb ist davon auszugehen, dass aktivierende EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen. Daher werden Therapieoptionen, die auf aktivierenden EGFR-Mutationen sowie dem ALK-positiven NSCLC basieren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care). Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

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><b>4. 2. Studien</b></p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>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.</p> <p>Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit <b>9,2</b> Monaten unter Nivolumab versus <b>6,0</b> Monaten im Docetaxel-Arm klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert. Der Hazard Ratio von <b>0,59</b> ist beeindruckend. Von besonderer klinischer Bedeutung ist der deutlich höhere Anteil von Überlebenden nach 1 Jahr mit <b>42,1%</b> im Nivolumab- versus <b>23,7%</b> im Docetaxel-Therapiearm.</p>	<p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], p &lt; 0,001). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], p &lt; 0,001; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unter-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>schied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>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.</p>	<p>Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 3,5 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,8 Monate in der Docetaxel-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie CA209-017 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der</p>

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)
		oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>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.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-017 ebenfalls mit dem Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen „Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)“ erhoben. Hierfür werden die zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehenen Fragen aus dem Fragebogen herangezogen. Bereits zu Studienbeginn lagen lediglich für 69 % (Nivolumab-Gruppe) und 63 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten aus dieser Erhebung vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf Daten von nur knapp 65 % (Nivolumab-Gruppe) und 61 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten und sind somit nicht geeignet um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte. Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität vor. Aufgrund der unzureichenden Aussagekraft wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.</p>

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><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt <b>7%</b> unter Nivolumab viel seltener als unter Docetaxel mit <b>55%</b> 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.</p>	<p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen umfassen auch solche Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, z.B. Ereignisse mit dem bevorzugten Term (preferred term = PT nach MedDRA): „Maligne Lungenneoplasie“ oder „Knochenmetastasen“. Der Anteil an jenen unerwünschten Ereignissen aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ist bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ so hoch, das die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet bzw. nicht sinnvoll interpretierbar sind. In Studie CA209-017 wurden unerwünschte Ereignisse mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen und zusätzlich 100 Tagen nach Behandlungsende erfasst. Die Daten nach 100 Tagen sind angesichts der längeren Beobachtungszeit relevant. Für diese Daten nach 100 Tagen sind allerdings die im Dossier dargelegten Analysen unzureichend, insbesondere da Auswirkungen, die sich allein aus der unterschiedlichen Beobachtungszeit ergeben, nicht hinreichend berücksichtigt worden sind.</p> <p>Bezugnehmend auf diese Kritikpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme weitere Analysen zu unerwünschten Ereignissen vor. Diese Analysen sind allerdings nicht vollständig, insbesondere da entsprechende Subgruppenanalysen fehlen, obwohl in der Nutzenbewertung des IQWiG, u.a. für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4)“,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>statistisch signifikante Unterschiede in den Subgruppenanalysen festgestellt worden waren. Aus den nachträglich vorgelegten Analysen wird für die vorliegende Bewertung nur die neue Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ herangezogen. Diese ermöglicht eine sinnvolle Beurteilung der Daten, da Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, die bei diesem Endpunkt einen relativ hohen Anteil ausmachen. Für diesen Endpunkt zeigte sich keine Effektmodifikation für die im Dossier vorgelegten Analysen, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse aus der neuen Analyse, trotz fehlender Subgruppenanalysen, herangezogen werden können.</p> <p>Auch bei den in beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) zeigen die Ergebnisse einen Vorteil für Nivolumab auf. So trat bei 43,5 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf und somit bei deutlich weniger Patienten im Vergleich zu 72,1 % der Patienten in der Docetaxel-Gruppe. Dieser deutliche Unterschied zeigt sich auch in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Hazard Ratio: 0,25 [0,17; 0,36], <math>p &lt; 0,001</math>). Für diese Ergebnisse zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		ten (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Demnach liegt zwar sowohl für die Subgruppe der unter 75-jährigen als auch für die Subgruppe der über 75-jährigen ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab vor, allerdings mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Effektschätzers. Da sich die Ergebnisse für die Subgruppen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und des Ausmaßes des Effekts nicht von dem der Gesamtpopulation unterscheiden, ergibt sich hieraus kein relevanter Unterschied für die Bewertung des Zusatznutzens.
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], p &lt; 0,001). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], p &lt; 0,001; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor,</p>



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)
		jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>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.</p> <p>Offen bleibt die Frage nach der Relevanz von Biomarkern. Die wissen-</p>	Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegen Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel) vor. Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse, dass mit der Behandlung mit Nivolumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel erzielt wird, deren Ausmaß als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Nivolumab zeigt sich im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel eine bedeutsame Verringerung von

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>schaftliche 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 weiter, möglicher Biomarker ist die Rate genetischer Aberrationen.</p> <p>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.</p>	<p>schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen. Zudem ist das Risiko für einen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für Nivolumab deutlich geringer als für Docetaxel. Neben den konsistent positiven Effekten von Nivolumab auf die vorliegenden Endpunkte wird in der Gesamtbewertung berücksichtigt, dass sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik als auch zur Lebensqualität der Patienten aussagekräftige Daten fehlen. Zusammengekommen wird für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel festgestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

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](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

## 5.9 **Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.**



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

---

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 • 10115 Berlin

### **Stellungnahme der Sektion Pneumologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Nutzenbewertung der IQWiG gemäß §35a SGB V Nivolumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)**

Die Immuntherapie hat die Behandlung des malignen Melanoms grundlegend verändert. Die vorliegenden Daten und die klinische Erfahrung mit der Substanz Nivolumab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die Tumorentität mit der höchsten Mortalitätsrate und einer ungünstigen Prognose, bestätigen die Wirksamkeit auch in dieser Entität.

Patienten mit Lungenkarzinom und vorwiegend plattenepithelialer Differenzierung haben in der 2. Linie weiterhin nur wenige Therapieoptionen. Seit der Einführung von Docetaxel vor 15 Jahren sind kaum neue Ansätze hinzugekommen.

Nivolumab ist ein humanisierter IgG4 Antikörper gegen den Immuncheckpoint PD-1 (programmed death 1) Rezeptor. PD-1 wird vor allem auf aktivierten T-Zellen exprimiert. Die Liganden PD-L1 und PD-L2, die sich auf den Tumorzellen befinden, verhindern die Aktivierung

der T-Zelle und schützen somit die Tumorzelle vor dem Immunsystem. Die Blockade von PD1 macht die Tumorzelle wieder sichtbar für das Immunsystem.

Beantwortung der Fragestellung:

1. Der G-BA hat Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie definiert.

Die hochsignifikante Verbesserung des Überlebens und die verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu Docetaxel in der Phase III Studie CA 209-017 ergeben den Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen der Substanz Nivolumab.

Die Subgruppe der  $\geq 75$ jährigen ist eine Gruppe von 11 Patienten die Nivolumab erhalten haben, sodass eine statistische Analyse hier kaum zuverlässig Daten liefern kann. Eine gesonderte Betrachtung dieses Klientels ist zwar Hypothesen generierend für weitere Studien, sollte aber nicht zur Beurteilung der Wirksamkeit zu diesem Zeitpunkt herangezogen werden. Dies war letztendlich auch keine Fragestellung des G-BA.

2. Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, hat der G-BA best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt.

Das IQWiG bescheinigt hier, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu BSC bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, keine Daten vorlagen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies mag zwar für Patienten zutreffen, die im ECOG Performance Stadium 3, 4 und ggf. 2 sind, jedoch gibt es auch Patienten die Docetaxel aufgrund einer Leberwerterhöhung oder einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel sowie aus anderen Gründen nicht erhalten können. Bei diesen Patienten, die in ihren Charakteristika ähnlich wie die Studienpopulation sind, ist von einem vergleichbaren erheblichen Zusatznutzen auszugehen. Für das Klientel der Patienten mit ECOG 3 und 4 liegen bei anderen Substanzen in der Regel keine Daten vor, somit kann eine Wirksamkeit weder belegt noch widerlegt werden. Patienten im Stadium ECOG 2 sollten aufgrund der geringen Toxizität der Substanz ebenfalls profitieren, was in weiteren Studien zu klären ist.

Somit ist zusammenfassend zur Fragestellung 1 der erhebliche Zusatznutzen zu bestätigen.  
Die Subgruppe der  $\geq 75$  jährigen sollte zu diesem Zeitpunkt nicht separat betrachtet werden.

Die Fragestellung 2 sollte aus unserer Sicht, wenn überhaupt mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beantwortet werden.



Dr. med. Andreas Gröschel  
Sprecher  
Sektion Pneumologische Onkologie  
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie  
und Beatmungsmedizin e.V.



Prof. Dr. med. Christian Schumann  
Stellv. Sprecher  
Sektion Pneumologische Onkologie  
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie  
und Beatmungsmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Berthold Jany  
Präsident der  
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie  
und Beatmungsmedizin e.V.

---

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDEDB595 · Swift: DEUTDE5S594

## 5.10 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	03.12.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®), 2015-08-15-D-184
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.11.2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®) beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) [1].</p> <p>Das IQWiG leitete zusammenfassend für Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Docetaxel bei „Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt war“ in Abhängigkeit des Alters der Patienten ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens ab. Dabei wurde u. a. die Mortalität zur Erhebung des Zusatznutzens herangezogen [1].</p> <p>In der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie wurde in beiden Studienarmen „bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung, Auftreten eines inakzeptablen unerwünschten Ereignisses (UE) oder Auftreten der Krankheitsprogression (gemessen über [...] RECIST Version 1.1)“ behandelt, wobei die Patienten im Nivolumab-Arm auch über die Progression hinaus behandelt werden konnten, wenn aus Sicht des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.</p> <p>Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen wurden vom IQWiG nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und nicht im Modul 4 des Dossiers von Nivolumab dargestellt.</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Pemetrexed (Alimta®) [2] und Gemcitabin (Gemzar®) [3] mit Anwendungsgebiet beim NSCLC nach-</p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>folgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abseits aller Diskussionen um die Validität der Erhebungsmethoden sind das PFS und das Tumoransprechen Parameter, die - aus Sicht von Lilly - grundsätzlich Eingang in die Bewertung eines neuen onkologischen Wirkstoffes finden sollten.</li> <li>- In der Onkologie hat das PFS als eigenständiger Parameter eine entsprechende Bedeutung, v. a. weil vielfach - aufgrund aufeinanderfolgender Therapielinien mit Einfluss auf das Gesamtüberleben - lediglich auf diesem Wege die Wirksamkeit einer einzelnen Substanz oder einer bestimmten Kombination nachgewiesen werden kann. Das PFS wird in den europäischen Guidelines als ein für den Patienten nützlicher und klinisch relevanter Endpunkt eingestuft [4-5].</li> <li>- Das Tumoransprechen ist ebenfalls als ein patientenrelevanter Endpunkt einzustufen, der für den Patienten und den Arzt in der klinischen Praxis eine bedeutende Rolle hinsichtlich einer zeitnahen Therapieentscheidung und ggf. einer Therapieumstellung spielt.</li> <li>- Eine Erhebung der Endpunkte PFS und Tumoransprechen mittels Bildgebung stellt ein üblicherweise angewandtes Verfahren [5] in der Onkologie dar und ist zur Beurteilung der Therapieentscheidung ebenfalls als praxisrelevant einzustufen. Weiterhin können mit Rücksicht auf die Unterschiede zur Beurteilung dieser Parameter unter einer immunonkologischen Therapie neue Herangehensweisen (immune-related response criteria (irRC)) genutzt werden [6-8].</li> </ul>	<p>Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 3,5 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,8 Monate in der Docetaxel-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie CA209-017 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 338 (A15-32). 2015.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Alimta® Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2012.
3. Lilly Deutschland GmbH. Gemzar® 200mg/1g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. April. 2015.
4. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Oncology Working Party, 2012 Dezember. Report No.: EMA/CHMP/205/95/Rev.4.
5. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012 November. Report No.: EMA/768937/2012.
6. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15(23):7412-20.
7. Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S, Hodi FS, Ibrahim R, Anderson A, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. J Natl Cancer Inst. 2010;102(18):1388-97.
8. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol. 2015;33(17):1974-82.

### 5.11 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 04. Dezember 2015 >>
Stellungnahme zu	<< Nivolumab/Opdivo >>
Stellungnahme von	<< <i>medac GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Fragestellung 2 empfiehlt der G-BA als zVT BSC (Best Supportive Care)</p> <p>In dieser Fragestellung werden Patienten mit schlechten Allgemeinzustand ECOG &gt; 2 betrachtet, die für eine Docetaxel Chemotherapie nicht in Frage kommen. Beispielsweise können Patienten im ECOG 4 Status nicht selbstständig für sich sorgen und sind vollständig bettlägerig. [1]</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer liefert für diese Fragestellung auch keine Daten. Hier stellt sich die Frage, ob diese Patienten überhaupt für eine Therapie, außer für die BSC, in Frage kommen? Ist der Allgemeinzustand durch eine BSC verbessert, sind diese Patienten im Rahmen der Fragestellung 1 (Nivolumab im Vergleich zu der zVT Docetaxel) zu betrachten.</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommt. Hinsichtlich der vorliegenden Tumorphistologie (plattenepitheliale Histologie) wird berücksichtigt, dass aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen (ALK-positives NSCLC) überwiegend bei Adenokarzinomen auftreten und nur selten bei plattenepithelialer Histologie. Deshalb ist davon auszugehen, dass aktivierende EGFR-Mutationen und AKL-Translokationen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen. Daher werden The-</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rapieoptionen, die auf aktivierenden EGFR-Mutationen sowie dem ALK-positiven NSCLC basieren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care). Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p>Nebenwirkungsmanagement bei der Gabe von Nivolumab.</p> <p>In den Zulassungsstudien wurden von schweren Infusionsreaktionen berichtet. [2]</p> <p>Als beschriebene Maßnahme bei schweren Infusionsreaktionen muss die Nivolumab Infusion abgesetzt werden.</p> <p>Welche Patienten sind besonders von Infusionsreaktionen betroffen? Welche ggf. medikamentösen Möglichkeiten zur Prophylaxe werden zurzeit in Studien überprüft, zur Vermeidung von Toxizität?</p>	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Nivolumab-Gruppe bei 34,4 % der Patienten auf und somit bei einem geringeren Anteil der Patienten als in der Docetaxel-Gruppe, der bei 51,2 % lag. Zudem zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE eine statistisch signifikante Verringerung von SUE im Vergleich von Nivolumab gegenüber Docetaxel (Hazard Ratio: 0,38 [0,25; 0,58], <math>p &lt; 0,001</math>). Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) Auch bei den in beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) zeigen die Ergebnisse einen Vorteil für Nivolumab auf. So trat bei 43,5 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf und somit bei deutlich weniger Patienten im Vergleich zu 72,1 % der Patienten in der Docetaxel-Gruppe. Dieser deutliche Un-</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>terschied zeigt sich auch in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Hazard Ratio: 0,25 [0,17; 0,36], <math>p &lt; 0,001</math>). Für diese Ergebnisse zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, <math>\geq</math> 75 Jahre). Demnach liegt zwar sowohl für die Subgruppe der unter 75-jährigen als auch für die Subgruppe der über 75-jährigen ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab vor, allerdings mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Effektschätzers. Da sich die Ergebnisse für die Subgruppen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und des Ausmaßes des Effekts nicht von dem der Gesamtpopulation unterscheiden, ergibt sich hieraus kein relevanter Unterschied für die Bewertung des Zusatznutzens. Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse In der Nivolumab-Gruppe haben deutlich weniger Patienten die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe (10,7 % versus 20,2 %). Auch in der Auswertung für die mediane Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab (Hazard Ratio: 0,31 [0,16; 0,62], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen konsistent einen geringeren Schaden für die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel und somit einen Zusatznutzen für Nivolumab durch die Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel.</p>
<p>Das IQWiG berechnet durch sein streng formelles Vorgehen einen Unterscheid im Bezug Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Alters (<math>\geq</math> 75Jahre und &lt; 75 Jahre). Von insgesamt 272 eingeschlossenen Patienten waren im Nivolumab Arm 11 älter als 75 Jahre und 18 Patienten im Docetaxel Älter älter als 75 Jahre.</p>	<p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], <math>p &lt; 0,001</math>). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der</p>



Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotz dieser sehr kleinen Fallzahlen berechnet das IQWiG in diesen Armen unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für einen Zusatznutzen. [3]</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt in seinem Dossier, dass die Patientenzahlen zu gering sind, um nach dem Alter &gt; 75 Jahre zu stratifizieren.</p> <p>Welche Sicherheit hat ein pharmazeutischer Unternehmer, wenn das IQWiG durch seine formale Auslegung Unterschiede in Patientenkollektiven berechnet, die der pU in seinem Dossier als nicht verwendbar klassifiziert hat. [4]</p>	<p>Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] ECOG Performance Status (abgerufen am 04.12.2015)
- [2] Fachinformation Opdivo (Stand: Oktober 2015)
- [3] IQWiG-Berichte – Nr. 338; Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
- [4] Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nivolumab - Modul 4b

## 5.12 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	06.12.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) / Nivolumab BMS
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP &amp; DOHME GmbH</i>

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten: entfällt**

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: siehe nächste Seite**

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

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)
Seite 25, Tabelle 15, Seite 27, 20-35, Anhang B Tabellen 23-26	<p>Anmerkung: "Die in Tabelle 15 genannten häufigen UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen wurden aus den in Anhang B dargestellten Tabellen identifiziert."</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung einer Erläuterung der zugrundeliegenden Selektionskriterien.</p> <p>Begründung: Die Selektionskriterien für spezifische UEs in Tabelle 15 sind unklar, insbesondere unter Berücksichtigung der Tabellen 23-26 in Anhang B.</p>	<p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen umfassen auch solche Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, z.B. Ereignisse mit dem bevorzugten Term (preferred term = PT nach MedDRA): „Maligne Lungenneoplasie“ oder „Knochenmetastasen“. Der Anteil an jenen unerwünschten Ereignissen aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ist bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ so hoch, das die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet bzw. nicht sinnvoll interpretierbar sind. In Studie CA209-017 wurden unerwünschte Ereignisse mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen und zusätzlich 100 Tagen nach Behandlungsende erfasst. Die Daten nach 100 Tagen sind angesichts der längeren Beobachtungszeit relevant. Für diese Daten nach 100 Tagen sind allerdings die im Dossier dargelegten Analysen unzureichend, insbesondere da Auswirkungen, die sich allein aus der unterschiedlichen Beobachtungszeit ergeben, nicht hinreichend berücksichtigt worden sind.</p> <p>Bezugnehmend auf diese Kritikpunkte legt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme weitere Analysen zu uner-</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

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>wünschten Ereignissen vor. Diese Analysen sind allerdings nicht vollständig, insbesondere da entsprechende Subgruppenanalysen fehlen, obwohl in der Nutzenbewertung des IQWiG, u.a. für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4)“, statistisch signifikante Unterschiede in den Subgruppenanalysen festgestellt worden waren. Aus den nachträglich vorgelegten Analysen wird für die vorliegende Bewertung nur die neue Analyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ herangezogen. Diese ermöglicht eine sinnvolle Beurteilung der Daten, da Ereignisse ausgeschlossen wurden, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, die bei diesem Endpunkt einen relativ hohen Anteil ausmachen. Für diesen Endpunkt zeigte sich keine Effektmodifikation für die im Dossier vorgelegten Analysen, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse aus der neuen Analyse, trotz fehlender Subgruppenanalysen, herangezogen werden können.</p> <p>Bei den häufig dokumentierten unerwünschten Ereignissen, bei denen potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten („spezifische unerwünschte Ereignisse“), zeigt sich in einer rein qualitativen Beurteilung auf Basis der Gesamtraten ein Vorteil für Nivolumab.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

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)
		Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen konsistent einen geringeren Schaden für die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel und somit einen Zusatznutzen für Nivolumab durch die Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber Docetaxel.
Seite 48 Zeile 25-27	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung ordnet das IQWiG den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimension (EQ-5D) der Endpunktkategorie Morbidität zu. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Wirkstoffen im Bereich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist der EQ- 5D Fragebogen samt VAS der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet worden (1) (2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating for their current health-related quality of life state“ dar(3). Dieser Intention folgend möchten wir anregen, die EQ-5D VAS wie in früheren Verfahren als Endpunkt in der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ darzustellen.</p>	Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie CA209-017 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Aus den vorgelegten Auswertungen gehen jedoch keine ausreichend belastbaren Ergebnisse hervor, da auch hier der Anteil der Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, insgesamt zu gering war, um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Bereits zu Studienbeginn lagen für die Symptomatik lediglich für 72 % (Nivolumab-Gruppe) und 64 % (Docetaxel-Gruppe) der Patienten Daten vor. Die vorgelegten Analysen basieren auf noch einmal weniger Patienten, für die Daten vorhanden waren. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

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)



## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2014. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13\\_A13-41\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (Zugriff am 7.12.2015)
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2013. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13\\_A12-15\\_Crizotinib\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf) (Zugriff am 7.12.2015).
3. EuroQol Group Association. EuroQol EQ5D Nomenclature [online]. EuroQol Research Foundation; 2015. URL: <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/eq-5d-nomenclature.html> (Zugriff am 7.12.2015)

### 5.13 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	07.12.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab/ Nivolumab BMS/Opdivo®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für Patienten <math>\geq 75</math> Jahre, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist</b></p> <p>Nivolumab ist indiziert zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen [1].</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt aus Sicht des IQWiG für Patienten <math>\geq 75</math> Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor, ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt in dieser Patientengruppe sei somit nicht belegt. Aufgrund der Lage des Effektschätzers und der Breite des Konfidenzintervalls könne ein bedeutsamer negativer Effekt von Nivolumab in dieser Patientengruppe nicht sicher ausgeschlossen werden [2].</p> <p>Gleichzeitig bestätigt das IQWiG für die über 75-jährigen Patienten jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) [2]. Eine abschließende Einschätzung für den Endpunkt SUE könne aufgrund der Datenlage nicht vorgenommen werden. Die qualitative Beurteilung der naiven Proportionen</p>	<p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], <math>p &lt; 0,001</math>). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (<math>&lt; 75</math> Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Patienten mit mindestens einem SUE stellt aber aus Sicht des IQWiG die Effekte zugunsten von Nivolumab nicht infrage. Bei den spezifischen UE Myalgie, periphere Neuropathie und Alopezie liegt laut IQWiG ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE mit CTCAE Grad 3-4) sieht das IQWiG einen Hinweis für einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich. Für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nach Bewertung des IQWiG keine verwertbaren Daten vor [2].</p> <p>Insgesamt ergibt sich daher für das IQWiG für Patienten <math>\geq 75</math> Jahre lediglich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel [2]. Aus Sicht von Novartis rechtfertigt eine Unsicherheit hinsichtlich der Lage des Effektschätzers und der Größe des Konfidenzintervalls keine Herabstufung des Zusatznutzens. Allenfalls kommt eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Betracht.</p>	<p>Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Opdivo, Stand Oktober 2015. Zugriff unter:  
<http://www.fachinfo.de/pdf/020675> am 04.12.2015
2. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (A15-32). Stand: 12.11.2015. Zugriff unter:  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_neues-AWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-926/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_neues-AWG.pdf) am 04.12.2015

#### 5.14 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	02.12.2015
Stellungnahme zu	Handelsname: Nivolumab BMS/Opdivo® Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer weist im Dossier auf die spezifische Herausforderung der Beurteilung des Langzeitüberlebens einer immunonkologischen Behandlung hin (Modul 2, Seite 11ff).</p> <p>Als wesentlicher Aspekt wird die deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens für einen Teil der mit Immunonkologika behandelten Patienten genannt, die sich in einer Plateaubildung der Kaplan-Meier-Kurve („Tail-of-Curve“-Phänomen) darstellt und durch die bisherige etablierte Beurteilung des Überlebens schwer abbildbar ist. Für eine genauere Darstellung der Wirksamkeit werden im Dossier spezifische Effektivitätsmaße vorgestellt (z.B.: n-Überlebensraten, Landmarkanalysen), die die Bewertung einer immunonkologischen Behandlung unterstützen können.</p> <p>Aufgrund des teilweise protrahierten Ansprechens einer immunonkologischen Behandlung und insbesondere aufgrund des besonderen Effekts auf das Gesamtüberleben sollte eine Neubeurteilung des patienten-relevanten Endpunktes „Gesamtüberleben“ im Rahmen einer immunonkologischen Therapie erfolgen und für die Beurteilung der Therapieeffektivität durch weitere Effektivitätsmaße (z.B. Landmarkanalysen) ergänzt und der damit gezeigte Zusatznutzen gewürdigt werden (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8, Tabelle 3	<p>Anmerkung:</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet (IQWiG-Berichte Nr. 338) werden unterschiedliche Empfehlungen zum Zusatznutzen auf Basis einer Subgruppenbildung getroffen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird aufgrund des Merkmals „Alter“ als Effektmodifikator zwischen zwei Gruppen unterschieden: &lt;75 Jahre sowie ≥75 Jahre. Diese Subgruppenbildung wird aus nachgenannten Gründen von der Roche Pharma AG als kritisch bewertet (siehe auch (2)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Subgruppengröße: Bei der betrachteten Subgruppe „≥75 Jahre“ handelt es sich um 8% (11 von insgesamt 135 Patienten) und 13% (18 von insgesamt 137 Patienten) der jeweiligen Gesamtpopulation im Interventions- und Vergleichsarm. Somit liegt eine Imbalance zwischen den Studienarmen bezüglich dieses Merkmals vor. Der Anteil der Subgruppe „≥75 Jahre“ beträgt nur 11% (29 von insgesamt 272 Patienten) der gesamten Studienpopulation. Die Roche Pharma AG hinterfragt die Aussagekraft einer Subgruppenbildung auf Basis einer derart kleinen Kohorte.</li> <li>– <u>Multiplres Testen von mehreren Subgruppenmerkmalen</u>: Der</li> </ul>	<p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], <math>p &lt; 0,001</math>). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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>pharmazeutische Unternehmer (Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co KGaA) weist im Dossier auf die Limitation bei der Interpretation von Subgruppenanalysen aufgrund des multiplen Testens hin (Dossier Modul 4 B, Seite 47 ff.). Roche unterstützt die Beschränkung in der Aussagekraft auf eine rein „deskriptive Analyse“ sowie die Empfehlung des pharmazeutischen Unternehmers, die Ergebnisse auf „Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg“ sowie „unter Einbeziehung der medizinischen Rationale“ zu prüfen (Dossier Modul 4 B, Seite 49).</p> <p>– <u>Konsistenz der Ergebnisse über mehrere Endpunkte:</u> Bei Betrachtung des Endpunktes „schwere unerwünschte Ereignisse (UE)“ zeigt sich trotz Vorliegen eines Belegs für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab in beiden betrachteten Subgruppen. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben sich nicht konsistent zum Ergebnis für den Endpunkt „schwere UE“ verhält.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Betrachtung der Gesamtpopulation und Würdigung des Effektes für den patienten-relevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation.</p>	<p>auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p> <p>Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, liegen Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel) vor. Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse, dass mit der Behandlung mit Nivolumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel erzielt wird, deren Ausmaß als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Nivolumab zeigt sich im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel eine bedeutsame Verringerung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen. Zudem ist das Risiko für einen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für Nivolumab deutlich geringer als für Docetaxel. Neben den konsistent positiven Effekten von Nivolumab auf die vorliegenden End-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
		punkte wird in der Gesamtbewertung berücksichtigt, dass sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik als auch zur Lebensqualität der Patienten aussagekräftige Daten fehlen. Zusammengekommen wird für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel festgestellt.

## Literaturverzeichnis

1. Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2013;1:18.
2. Rasch A, Dintsios C-M. Subgruppen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: eine methodische Bestandsaufnahme. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2015;109:69-78.

### 5.15 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	7. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. November 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum neuen Anwendungsgebiet von Nivolumab (Nivolumab BMS) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. Abgeleitet aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet das IQWiG 2 Teilpopulationen. Bei (a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, unterscheidet das IQWiG zwischen zwei Altersgruppen und sieht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten im Alter &lt; 75 Jahre sowie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten im Alter ≥ 75 Jahre jeweils gegenüber Docetaxel. Ausschlaggebend dafür seien Unterschiede beim Gesamtüberleben sowie gemeinsame Vorteile u. a. bei der Vermeidung von schweren Nebenwirkungen und von Therapieabbrüchen. Bei (b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist, sieht das IQWiG den Zusatznutzen gegenüber best supportive care als nicht belegt an, da nach Aussagen des IQWiG keine Daten vorgelegt wurden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Festlegung der zVT nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Docetaxel festgelegt sowie best-supportive-care für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.</p> <p>Die Entscheidung des G-BA zur Festlegung des zVT kann nicht nachvollzogen werden. Zwar liefern die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche, jedoch ist die Entscheidung zur Auswahl der zVT nicht begründet und auf Basis der zur Verfügung gestellten Informationen nicht nachvollziehbar. Dabei geht es insbesondere um die Begründung zur Entscheidung zu § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist und somit für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommt. Hinsichtlich der vorliegenden Tumorphistologie (plattenepitheliale Histologie) wird berücksichtigt, dass aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen (ALK-positives NSCLC) überwiegend bei Adenokarzinomen auftreten und nur selten bei plattenepithelialer Histologie. Deshalb ist davon auszugehen, dass aktivierende EGFR-Mutationen und AKL-Translokationen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen. Daher werden Therapieoptionen, die auf aktivierenden EGFR-Mutationen sowie dem ALK-positiven NSCLC basieren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care). Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p><b>Subgruppenunterteilung nicht nachvollziehbar</b></p> <p>In der Gesamtschau sieht das IQWiG für Patienten, für die eine Docetaxel-Therapie angezeigt ist und die jünger als 75 Jahre sind, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab. Für Patienten, die <math>\geq 75</math> Jahre sind, sieht das IQWiG nur einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Die Trennung der Aussagen zum Zusatznutzen für diese Patientengruppen wird vom IQWiG mit einem vermeintlichen Beleg für Effektmodifikation beim Gesamtüberleben begründet, bei dem sich für Patienten <math>\geq 75</math> Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen erkennen ließe. Dabei argumentiert das IQWiG, dass sich aufgrund der Lage des Effektschätzers und der Breite des Konfidenzintervalls ein bedeutsamer negativer Effekt von Nivolumab in dieser Patientengruppe nicht sicher ausschließen ließe. Da die</p>	<p>Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio: 0,59 [0,44; 0,79], <math>p &lt; 0,001</math>). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,2 Monate in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0 Monaten in der Docetaxel-Gruppe, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.12.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 30.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung ergänzend herangezogen wird: Hazard Ratio: 0,62 [0,47; 0,81], <math>p &lt; 0,001</math>; mediane Überlebenszeit 9,2 versus 6,0 Monate.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 15.12.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (<math>&lt; 75</math> Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre). Aus dieser geht eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit in der Subgruppe der unter 75-jährigen hervor, jedoch nicht in der Subgruppe der über 75-jährigen, für die kein statistisch signifikan-</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effektschätzung für diese Patientengruppe auf einer nur sehr kleinen Stichprobe basiert (Nivo n = 11 vs. Doce n = 18) liegt hier eine sehr hohe quantitative Unsicherheit vor. Es ist also ebenso möglich, dass ein bedeutsamer positiver Effekt von Nivolumab in dieser Patientengruppe nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Die methodischen Limitationen einer Aussage auf Basis solch kleiner Stichproben müssen deshalb angemessen berücksichtigt werden. Das IQWiG leitet trotz der hohen Unsicherheit unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen ab, ohne diese Limitationen zu diskutieren.</p> <p>Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass es sich bereits bei dem vermeintlich statistisch signifikanten Test auf Effektmodifikation um ein falsch positives Ergebnis handeln kann. Aufgrund der vom IQWiG durchgeführten großen Anzahl von Tests auf Effektmodifikation kann das berichtete <math>\alpha</math>-Niveau von <math>p = 0,010</math> des entsprechenden Ergebnisses (Tabelle 16) nicht gehalten werden – der p-Wert ist damit irreführend. Nach einer sinnvollen Korrektur für multiple Vergleiche, ist es demnach sehr wahrscheinlich, dass dieser Test nicht die statistische Signifikanzschwelle erreicht. Eine Zufälligkeit dieses Subgruppenergebnisses kann deshalb nicht ausgeschlossen werden. Dabei wurden vom IQWiG auch keine Anstrengungen unternommen, diese wohlbekanntes Limitationen der resultierenden Aussage zu adressieren [1-7].</p> <p>Um eine Zufälligkeit des Subgruppenergebnisses dennoch glaubwürdig in Frage stellen zu können, wäre eine Rationale für die medizinische Plausibilität eines solchen Effekts vonnöten gewesen. Auch diese wurde vom IQWiG in seiner Bewertung nicht</p>	<p>ter Unterschied zwischen den Behandlungen aus der Subgruppenanalyse hervorgeht. Allerdings waren in der vorliegenden Studie nur 29 Patienten über 75 Jahre alt (11 in der Nivolumab-Gruppe, 18 in der Docetaxel-Gruppe), womit das Subgruppenergebnis für die über 75-jährigen auf einer relativ geringen Anzahl an Patienten basiert. Zudem wird die alleinige Bezugnahme auf das Alter der Patienten, ohne Betrachtung von weiteren, in diesem Kontext relevanten Faktoren, wie Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten, bei der Interpretation der Studienergebnisse kritisch bewertet. Insgesamt wird die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse für die unter 75-jährigen / über 75-jährigen Patienten als zu gering bewertet, als dass hinreichend belastbare Aussagen abgeleitet werden könnten bzw. eine nach Alter der Patienten getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geliefert.</p> <p>Zusammenfassend kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich beim vorliegenden Subgruppeneffekt um ein zufälliges Ergebnis handelt. Plausible medizinische Gründe, die gegen eine Zufälligkeit des Subgruppeneffekts sprechen würden, wurden nicht vorgebracht. Darüber hinaus sind Aussagen zu den Subgruppen grundsätzlich sehr unsicher, da die Teilstichproben sehr klein sind. Deshalb ist aus der Sicht des vfa, die vorgenommen Unterteilung der Altersgruppen für Aussagen zum Zusatznutzen nicht sachgerecht.</p>	
<p><b>Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten <math>\geq</math> 75 Jahre nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Das IQWiG stellt in der Subgruppe <math>\geq</math> 75 Jahre lediglich einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Unabhängig von der oben adressierten Problematik zur fraglichen Validität der zugrundeliegenden Subgruppenauswertungen, ist die Gesamtaussage des IQWiGs für diese Subgruppe nicht nachvollziehbar. Denn auf Seiten der Nebenwirkungen liegen auch hier mehrere Ergebnisse zugunsten von Nivolumab vor. Diese betreffen sowohl schwere bzw. nicht schwere Nebenwirkungen und werden vom IQWiG auf Endpunktebene als erheblicher Zusatznutzen eingestuft, der die Aussagesicherheit „Hinweis“ erreichen kann (schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen: Therapieabbruch wegen UE; Anhaltspunkt, Ausmaß erheblich / schwere UE (CTCAE Grad 3–4); Anhaltspunkt, Ausmaß erheblich / spezifische UE [Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems];</p>	<p>Siehe oben</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinweis, Ausmaß erheblich), (nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen: spezifische UE (Myalgie, periphere Neuropathie, Alopezie); Anhaltspunkt, Ausmaß beträchtlich). Die vom IQWiG getroffene Gesamtaussage für die Subgruppe ist vor dem Hintergrund der Vielfalt, Größe und Aussagekraft der positiven Effekte bei Nebenwirkungen nicht nachvollziehbar. Eine Begründung für dieses Einschätzung findet nicht statt.	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health technology assessment* 2001; 5: 1-56.
- [2] Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. *The Medical journal of Australia* 2004; 180: 289-91.
- [3] Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Annals of internal medicine* 1992; 116: 78-84.
- [4] Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005; 365: 176-86.
- [5] Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *Bmj* 2012;344:e1553.
- [6] Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *Bmj* 2010; 340: c117.
- [7] Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1991;266:93-8.

## **D. Anlagen**

### **1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**



#### **Mündliche Anhörung**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Nivolumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. Dezember 2015  
von 11.03 Uhr bis 12.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Goebel  
Frau Zimmermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Aßmann  
Frau Dr. Atz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Hartrampf  
Frau Dr. Kupas  
Herr Neugebauer  
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Briswalter  
Herr Winter

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Borchardt-Wagner  
Frau Dr. Wunderle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Johannes  
Herr Meier

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Schulz  
Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Michels  
Herr Stengel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dr. Gail  
Herr Dr. Köhler

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO - Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):**

Herr Dr. Eberhardt  
Herr Prof. Dr. Wolf

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Marquardt

Herr Schindler

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Griesinger (nicht anwesend)

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Grohé

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Werner (nicht anwesend)

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 11.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Die zweite Anhörung für heute. Einige sind schon zum zweiten Mal hier. Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November 2015, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen ist. Stellung haben genommen Bristol-Myers Squibb, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die AIO, die DGP, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, der vfa, der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, AstraZeneca, Lilly, Novartis, Medac, Boehringer Ingelheim, Celgene, MSD SHARP & DOHME und Roche Pharma.

Ich muss, auch wenn es eine riesige Liste ist, für das Protokoll die Anwesenheit abfragen. Ich begrüße heute Herrn Neugebauer, Frau Dr. Kupas, Herrn Dr. Hartrampf und Frau Plesnilla-Frank von BMS, dann Herrn Dr. Eberhardt und Herrn Professor Wolf, dann Herrn Ludwig - er war eben schon da - und Herrn Dr. Spehn, dann Herrn Goebel und Frau Zimmermann von AstraZeneca, dann Frau Dr. Aßmann und Frau Dr. Atz von Boehringer, dann Frau Marquardt - sie war eben auch schon da - und Herrn Schindler vom BPI, dann Herrn Professor Griesinger

(Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO): Herr Griesinger ist verhindert und kommt nicht!)

- er kommt nicht, gut -, dann Herrn Wörmann - er ist da -, dann Herrn Winter und Frau Briswalter von Celgene, dann Herrn Professor Grohé, dann Frau Dr. Wunderle und Herrn Borchardt-Wagner von Lilly, dann Herrn Johannes und Herrn Meier von Medac, dann Frau Wendel-Schrief - auch sie war eben schon da - und Herrn Dr. Schulz, dann Frau Dr. Michels und Herrn Stegner von Novartis, dann Frau Dr. Gail und Herrn Dr. Köhler von Roche und schließlich Herrn Rasch. Herr Werner fehlt immer noch. Er scheint heute auch nicht mehr aufzutauchen.

Seien Sie uns herzlich willkommen.

Der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen oder Institution und benutzen Sie ein Mikrofon.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer für einleitende Bemerkungen das Wort erteile, weise ich darauf hin, dass wir uns heute aus unserer Sicht schwerpunktmäßig mit der Fragestellung, ob die Bildung von Subgruppen unter 75 Jahre und über 75 sinnvoll ist, beschäftigen müssen. Wir müssen uns mit den Unterschieden in den Nebenwirkungsprofilen beschäftigen, insbesondere was die tatsächliche klinische Relevanz der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile betrifft. Dann werden wir über die Frage sprechen, was die drei Monate versus fünf Monate wert sind. Das ist ja in verschiedenen Stellungnahmen angeklungen. Aber ich will Ihnen, Herr Neugebauer, damit in keiner Weise die Dinge präjudizieren. Herr Neugebauer, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Neugebauer (BMS):** Einen wunderschönen guten Morgen, Herr Professor Hecken.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** So wunderschön ist er doch nach NICE letzte Woche nicht mehr, oder?

**Herr Neugebauer (BMS):** Das ist eine Frage der Betrachtung. Der Inhalt hat ja gestimmt. Zur Diskussion standen ganz andere Punkte.

Ich bin heute zum dritten Mal innerhalb der vergangenen vier Wochen bei Ihnen. Das zeigt: Bristol-Myers Squibb setzt sehr stark auf Forschung und Entwicklung, auf Innovation. Einen Großteil unseres Geschäftsergebnisses reinvestieren wir immer in Forschung und Entwicklung für Neuindikationen. In dem Zusammenhang darf ich Ihnen sagen: Wir werden uns sicherlich nicht das letzte Mal sehen, sondern auch im nächsten Jahr und, so würde ich sagen, auch in den nächsten Jahren wieder einige Male mit neuen Indikationen und neuen Produkten bei Ihnen sein.

Bevor ich heute in das Thema einsteige, möchte ich gern die Beteiligten kurz vorstellen. Zu meiner rechten Seite sitzt Herr Dr. Hartrampf, der für Medizin zuständig ist. Er wird in diesem Zusammenhang sicherlich Ihre Fragen dazu beantworten. Neben mir sitzt Frau Kupas. Sie ist für Methodik und Statistik zuständig, wenn wir im Team Ihre Fragen beantworten. Links von mir sitzt Frau Plesnila. Sie ist für Epidemiologie zuständig und für die Kosten. Wenn es dazu Fragen gibt, werden wir sie, denke ich, soweit es uns möglich ist, beantworten können.

Sie hatten es eingangs schon erwähnt, Herr Professor Hecken, folgende Themen wollen wir heute kurz ansprechen: Zum einen ist das die Verträglichkeit von Nivolumab und zum anderen die Unterteilung in Altersgruppen bei der Nutzenbewertung. Wenn es die Zeit zulässt, würden wir in dem Zusammenhang die Population, die nicht für Docetaxel geeignet ist, gern auch noch ansprechen, aber nur, wenn es die Zeit zulässt.

Meine Damen und Herren, heute geht es erneut um die Immunonkologie, um das Immunonkologikum Nivolumab, das wir bereits vor einigen Wochen im Anwendungsgebiet des malignen Melanoms mit Ihnen diskutiert haben. Man weiß schon seit Längerem, dass der Krebs im malignen Melanom auf eine immunonkologische Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren anspricht. Unser Produkt Ipilimumab lieferte in dem Zusammenhang bereits vor vier Jahren den Proof of Concept.

Für das heute in Rede stehende Anwendungsgebiet, das Plattenepithelkarzinom der Lunge war der Erfolg der Immuntherapie lange Zeit nicht klar. Das muss man so deutlich sagen. In dieser Indikation gab es über ein Jahrzehnt keine wirkliche Innovation mehr. Docetaxel wurde vor über zehn Jahren zugelassen und ist bis heute Standard bei vorbehandelten Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

Mit der hier vorliegenden Phase-III-Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass Nivolumab als PD-1-Antikörper im Plattenepithelkarzinom überzeugende Wirkung hat. Das heißt konkret, dass diese Patienten, die unter einem schnell fortschreitenden Krebs mit überaus schlechter Prognose leiden, mit Nivolumab tatsächlich eine neue Chance haben. Aus unserer Sicht - da werden Sie mir sicherlich zustimmen - ist es sehr erfreulich, dass es an dieser Stelle eine neue Alternative gibt oder vielleicht auch einen neuen Standard of Care. Wir sehen für Nivolumab bei diesen Patienten erheblich positive Effekte gegenüber der Vergleichstherapie Docetaxel.

Was heißt das konkret hier und heute? - Im Überleben haben wir eine Hazard Ratio von 0,59 bei einer oberen 95-prozentigen Konfidenzintervallgrenze von 0,79. Auch die Überlebensraten sind meiner Meinung nach sehr überzeugend. Unter Nivolumab leben noch 42 Prozent der Patienten nach einem Jahr, aber nur 24 Prozent in der Vergleichstherapie Docetaxel.

Dieses längere Überleben wird gerade nicht mit einer höheren Toxizität erkaufte, wie es von Ihnen in den Anhörungen oftmals kritisiert worden ist und vielleicht auch in der Onkologie oft so gesehen wird. Nivolumab zeigt gerade hier gegenüber Docetaxel meiner Meinung nach in allen patientenrelevanten Verträglichkeitsendpunkten Hazard Ratios und obere Konfidenzintervallgrenzen, die einen erheblichen Zusatznutzen begründen. Darüber hinaus deutet sich auch eine Verbesserung in der Lebensqualität für die Nivolumab-Patienten an.

Von daher hat es mich sehr gefreut, dass auch das IQWiG diese eindeutigen Effekte gewürdigt hat, das Nivolumab gemäß seiner Methoden bewertet und für einen großen Teil der Patienten einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt hat.

Dennoch - das ist ja auch die Aufgabe in dieser Bewertung - hat das IQWiG einige Anmerkungen, aber auch Forderungen aufgestellt. Wir haben deshalb aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt, die unserer Meinung nach die erste Auswertung bestätigen und unverändert einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen. Wir möchten heute die Gelegenheit nutzen, um Ihre Fragen zu beantworten, und, wie eingangs erwähnt, gern folgende Aspekte mit Ihnen diskutieren.

Erstens. Das IQWiG hat die Daten zur Verträglichkeit von Nivolumab nur mit Einschränkung akzeptiert. Auch dazu haben wir entsprechende Daten nachgereicht und sehen nach wie vor in allen patientenrelevanten Endpunkten eine erhebliche Überlegenheit von Nivolumab gegenüber Docetaxel, und zwar unabhängig von der Methode der Auswertung. Es ist mir wichtig, das auch so deutlich zu sagen. Über gewisse methodische Aspekte in der Erhebung und Auswertung von unerwünschten Ereignissen werden wir gleich im Anschluss sicherlich noch einmal sprechen und auch Ihre Fragen, so weit es geht, beantworten.

Zweitens. Als weiteres Thema sehen wir die unterschiedliche Bewertung des IQWiG in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. Herr Professor Hecken, Sie hatten es eingangs angesprochen. Wie eingangs erwähnt, haben wir hierzu eine andere Meinung. Die Unterscheidung zwischen Patienten unter und über 75 Jahre sehen wir aufgrund verschiedener methodischer, aber auch medizinischer Gründe als nicht gerechtfertigt an.

Ich komme nun zum dritten Punkt. Wenn die Zeit es noch zulässt, wollen wir gern noch über die Übertragbarkeit von Daten auf die Population, die nicht für Docetaxel geeignet ist, sprechen. Das ist aber nachrangig. Die beiden ersten Punkte sind uns sehr wichtig. Sie hatten sie auch eingangs schon auf Ihrer Agenda angesprochen, Herr Professor Hecken.

Von daher freue ich mich, jetzt mit Ihnen, meine Damen und Herren, in den Dialog zu treten, und hoffe, dass wir Ihnen die Fragen, die Sie mitgebracht haben, weitgehend beantworten können. - Vielen Dank.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Neugebauer. - Fragen? - Bitte schön, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank, Herr Neugebauer, für die Einleitung und auch für die nachgereichten Informationen, die zu einem großen Teil die Punkte bearbeiten, die wir in der Dossierbewertung erwähnt haben, insbesondere auch eine Auswertung zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ohne Berücksichtigung der als Progressionsereignisse klassifizierten Dinge. Man muss sich dann einfach in Ruhe anschauen, was sich daraus ergibt.

Zu dem konkreten Komplex unerwünschte Ereignisse habe ich nur eine Nachfrage. Sie haben in der Studie geplant, eine Beobachtung der unerwünschten Ereignisse bis 100 Tage

nach Behandlungsende durchzuführen. Das hat vermutlich mit den immunvermittelten Ereignissen zu tun. Sie haben sowohl in dem ursprünglichen Dossier als auch jetzt in der Stellungnahme die entsprechenden Analysen aber nur für einen Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vorgelegt. Wir hatten in unserer Dossierbewertung erwähnt, dass es eigentlich sinnvoll gewesen wäre, auch eine Analyse für diese vorab ja geplanten 100 Tage Beobachtung nach Behandlungsende vorzulegen, und zwar so, wie Sie sie für die 30 Tage gemacht haben, mit einer Überlebenszeitanalyse. Was ist mit diesen Ergebnissen?

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Die Analysen liegen uns vor. Die Ergebnisse sind völlig konsistent zu denen bis 30 Tage. Wir denken, dass die Plus-30-Tage-Analyse die richtigere ist, weil die 100 Tage mehr auch durch Folgetherapien verzerrt sein könnten. Aber die Ergebnisse sind im Prinzip fast identisch zu den Plus-30-Tage-Ergebnissen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Herr Kaiser?

**Herr Dr. Kaiser:** Zu dem habe ich jetzt weniger eine Nachfrage als erst einmal die Feststellung: Das muss man dann glauben, weil Sie die Daten nicht vorgelegt haben. Das war ja mein Punkt: Es macht Sinn, auch solche Daten vorzulegen; denn dann kann man selber das überprüfen.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir können sie Ihnen gern nachreichen. Das ist kein Problem.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich wollte es erst einmal nur erwähnen. Es steht in der Dossierbewertung. Es ist, im Grunde genommen, nicht zu verstehen, dass Sie diese drei Zeilen - so sage ich einmal - nicht einfach dazulegen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Dann hätte man nämlich die Erwartung nicht zu nähren brauchen, sondern hätte von vornherein sagen müssen: 100-Tage-Analyse bringt nichts, weil Verzerrung. - Wenn Sie uns jetzt aber in Spannung setzen und die Erwartung dann nicht erfüllen, muss man damit rechnen, dass Herr Kaiser es nicht glaubt, weil er üblicherweise nicht glaubt, was er nicht sieht. Das ist aber auch vernünftig.

**Herr Dr. Kaiser:** Aber ich kann durchaus glauben, was ich dann sehe. - Meine zweite Frage bezieht sich auf den Komplex Gesamtüberleben, auch in Zusammenhang mit dem Alter. Ich denke, Sie haben in der Stellungnahme auch die EMA zitiert. Sie haben das unvollständig getan. Die EMA sagt in ihrer Zusammenfassung, dass aus ihrer Sicht zu der Altersgruppe über 75 Jahre aufgrund der wenigen Daten praktisch keine Aussage getroffen werden kann. Das wird Gegenstand der Beratung hier sein.

An der Stellungnahme interessiert mich aber konkret: Sie haben jetzt die Gesamtüberlebensdaten für einen neuen Datenschnitt nachgereicht und beschreiben, dass diese Daten konsistent zu dem anderen Datenschnitt sind. Ich denke, das kann man so sagen. Es ist keine wesentliche Veränderung im Effektschätzer und im Konfidenzintervall. Die Frage ist aber: Was ist denn mit der Subgruppenanalyse nach Alter für diesen Datenschnitt? Denn diese haben Sie nicht vorgelegt. Bleibt es da bei einem entsprechenden deutlichen Unterschied?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir haben für diesen Datenschnitt keine Subgruppenanalyse gemacht, weil dieser Datenschnitt durch Cross-over-Effekte verzerrt ist. Der unverzerrte Datenschnitt ist der erste, den Sie auch haben, zur Interimsanalyse. Bei dem zweiten Datenschnitt sind Cross-over-Patienten dabei. Deswegen haben wir ihn nur als Sensitivitätsanalyse für die Gesamtpopulation gemacht. Dazu gibt es keine Subgruppenanalysen.

**Herr Dr. Kaiser:** Dazu möchte ich nachfragen. Wenn ich die Stellungnahme richtig verstanden habe, sind es nur sechs Patienten mit Cross-over. In welcher Altersgruppe sind diese sechs Patienten denn?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Das kann ich Ihnen ad hoc nicht sagen. Das müsste ich nachschauen. Die Information kann ich Ihnen gern nachreichen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. - Dann noch einmal kurz zu dieser „75er-Problematik“. Sowohl AkdÄ, als auch DGHO, DGP und DGI hatten ein Fragezeichen hinter die Sinnhaftigkeit dieser Unterteilung gesetzt. Möchte jemand von den Klinikern etwas dazu sagen? - Herr Wörmann, bitte.

**Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO):** Alle Jahre wieder! Im Grunde können wir nur wiederholen, was wir sonst schon sagten. Wir haben zwei Probleme damit. Das erste ist die Rationale. Alter ist in der Krankheit und sowieso kein unabhängiger Parameter. Das ist mit Komorbidität überlastet, eben auch mit dem Umgang mit Krankheit. Insofern finden wir es schwierig, das mit hineinzunehmen. In diesem Falle sind es, wenn ich es richtig sehe, insgesamt 29 Patienten, also elf Prozent der gesamten Population. Im Nivolumab-Arm waren elf Patienten über 75 Jahre alt. Daraus eine eigene Subgruppe mit Zusatznutzen zu machen, das finden wir schwierig.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Sehen das die anderen genauso? - Bitte schön, Herr Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Ich denke, wir sehen das genauso. Heute behandeln wir viel mehr ältere Patienten. Das heißt, ich sehe heute viel mehr Patienten als vor 20 Jahren ambulant, auch durchaus einmal stationär, die wirklich in diesem Alter sind. Das heißt, aus 29 Patienten abzuleiten, dass es bei den älteren Patienten nicht wirkt, ist, meine ich, nicht akzeptabel. Ich denke, man müsste tatsächlich mehr Daten haben, um eine solche Analyse zu machen. Es spricht aber nichts dagegen, zum Beispiel Daten bei älteren Patienten aus einer großen Phase-II-Population zu fordern, mit denen versucht wird, das Toxizitäts-Effektivitäts-Verhältnis in einem größeren Kollektiv zu analysieren.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. - Herr Dr. Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Die Forderung, die Sie gerade formuliert haben, dass man nämlich diesen Punkt eventuell noch untersuchen sollte, ist sicherlich berechtigt. Die EMA hat das ebenfalls festgestellt und später auch in der Fachinformation niedergelegt, das man, im Grunde genommen, zu diesen Patienten aufgrund der derzeitigen Datenlage nichts sagen kann oder die Informationen zumindest sehr eingeschränkt sind. Ich kann verstehen, dass man sagt: Wenige Patienten über 75 Jahre – die Aussage ist unsicher. – Das alles kann ich nachvollziehen. Wenn ich mir die Daten dieser Studie anschaut, die ja auch im progressionsfreien Überleben eine deutliche qualitative Interaktion für diese Patienten über 75 Jahre zeigt, mit

einem Effektschätzer deutlich zuungunsten von Nivolumab bei sehr breitem Konfidenzintervall, dann frage ich mich, ob man - das ist hier ja die Fragestellung - auch für diese Patientengruppe einen erheblichen oder auch - je nach dem, zu welchem Urteil man kommt - beträchtlichen Zusatznutzen ableiten würde. Diese Frage steckt ja dahinter.

Den Verweis auf die medizinische Rationale finde ich immer ein bisschen schwierig. Wenn man nur das angenommen hätte, was medizinische Rationale hat, hätte man viele Dinge übersehen. Natürlich gibt es auch die Überlegung, eine Unsicherheit zu beschreiben und eventuell auch zu sagen, dass man entsprechende Daten in der Zukunft benötigt, um diese Unsicherheit aufzulösen. Nichts anderes kann man jetzt hier konstatieren: Man hat wenig Daten, es ist unsicher. - Die EMA hat übrigens post hoc noch eine Subgruppenanalyse gefordert, die auch noch Patienten über 85 Jahre separat abgrenzen wollte. Da muss man sich fragen, mit welcher Rationale beziehungsweise mit welchem Sinn das geschah, wo nur ein Patient darunter fiel. Aber ganz offensichtlich hat die EMA hier auch ein Problem gesehen. Entsprechend ist es auch beschrieben. Nur das ist in unserer Bewertung so wiedergegeben.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kaiser. Herr Hartrampf, dann Herr Professor Wolf.

**Herr Dr. Hartrampf (BMS):** Ich denke, man muss zunächst feststellen, dass in der Studie CheckMate 017 mit Nivolumab circa 50 Prozent der Patienten älter als 65 Jahre gewesen sind. Es entspricht der Evidenz aus retrospektiven Datenanalysen, die uns vorliegen, dass das durchaus der Altersdurchschnitt dieser Patientengruppe in Deutschland und Europa ist. Hinzu kommt, dass wir in Bezug auf das Alter bisher keine weiteren Hinweise sehen, dass das Alter für das Gesamtüberleben und auch für die Verträglichkeit eine Rolle spielt.

Es gibt zwei weitere Studien mit Nivolumab, nämlich die Studien CheckMate 057 und 153 bei Patienten mit einem NSCLC. Hier sehen wir die gleichen Effekte in den unterschiedlichen Altersgruppen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Professor Wolf, dann Frau Teupen.

**Herr Professor Dr. Wolf (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Nur eine kurze Bemerkung: Ich möchte das bestätigen, was Herr Wörmann gesagt hat. Das ist etwas untergegangen. Ich denke, in der Onkologie und nicht nur in der Behandlung des Bronchialkarzinoms, sondern überhaupt in der Onkologie wird das Alter als alleiniger Risikofaktor doch zunehmend kritisch gesehen, einfach weil wir sehen, dass die Menschen - das ist ganz banal - sehr unterschiedlich altern. Ich habe 66-jährige Patienten mit Plattenepithelkarzinom, langjährige Raucher, denen ich noch nicht einmal mehr eine First-Line-Chemotherapie gebe, und wir haben 78-jährige topfitte Patienten. Ich denke, die Komorbidität ist entscheidend. Das sollte nicht untergehen.

Das macht all diese Subgruppenanalysen, denke ich, noch zusätzlich problematisch. Es ist sicherlich kein Zufall, dass in dieser Studie überhaupt keine Altersbeschränkung galt, sondern nur eine Beschränkung nach dem Allgemeinzustand des Patienten.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wolf. - Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben ja gerade beschrieben, dass aus Ihrer Sicht auch ein Nutzen im Rahmen der Lebensqualität besteht. Die Rücklaufquote liegt ja unter 70 Prozent. Können Sie erläutern, wie Sie sich erklären, woran das liegt?

Dann habe ich eine Frage zu dem Instrument, das Sie genutzt haben, der LCSS. Warum haben Sie dieses Instrument genutzt? Vielleicht, weil es ausreichend validiert ist? Warum haben Sie zum Beispiel nicht FACT benutzt, was ja validiert ist und breit eingesetzt wird? Vielleicht können Sie es kurz erläutern.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Zunächst zu der Rücklaufquote: Ja, es stimmt. Wir sind unterhalb der 70 Prozent. Wir sind zumindest im EQ-5D für die Nivolumab-Patienten bei 69 Prozent, also gar nicht so weit darunter. Im LCSS sind es 65 Prozent. Es ist natürlich bedauerlich, dass wir die 70 Prozent nicht erreicht haben. Wir setzen alles daran, dass wir bei den nächsten Verfahren einen höheren Rücklauf haben. Weil wir diese Rücklaufquote nicht haben, haben wir, um die Evidenz zu stärken, zwei unterschiedliche Analysen gemacht und gesagt: „Wir leiten nur dann einen Zusatznutzen ab, wenn beide Analysen signifikant sind“, um trotzdem mit einer gewissen Ergebnissicherheit sagen zu können, dass wir zumindest einen Trend für Nivolumab ins Positive sehen.

Zum Fragebogen LCSS. Dieser ist sehr wohl validiert, auch im Bereich des Lungenkarzinoms, genauso wie der FACT-Fragebogen, und ist ein adäquates Maß, um die Lebensqualität mit Bezug auf die Lunge zu bewerten.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe zwei sehr unterschiedliche Fragen zur Toxizität, mehr an die klinisch tätigen Kollegen. Bei Docetaxel hat die abgelaufene Leitlinie auch auf die Metaanalyse von Di Maio hingewiesen. Was geben Sie eigentlich häufiger? Die wöchentliche oder die dreiwöchentliche Gabe? Die wöchentliche war ja eigentlich mit gleichen „efficacy data“, aber doch mit besserer Verträglichkeit? - Die zweite Frage schließe ich danach an.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Ich muss sagen, dass wir doch in vielen Fällen die dreiwöchentliche Gabe geben. Es ist richtig, dass die wöchentliche Gabe von der Toxizität und der Verträglichkeit her besser ist. Aber sie macht wiederum zum Beispiel viel mehr Fatigue und Asthenie, sodass das für den Patienten auch wieder problematisch sein kann. Die dreiwöchentliche Gabe ist momentan noch die Standardtherapie. Manchmal ist es günstig, den Patienten wöchentlich zu sehen. Dann ist die wöchentliche Gabe von Docetaxel sicherlich eine vernünftige Applikationsform.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Möchte jemand ergänzen? Oder wird das von den Praktikern allgemein so gesehen? - Herr Wörman nickt ausdrücklich. - Dann eine weitere Frage, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Meine zweite Frage: Ist es aus klinischer Sicht eigentlich sinnvoll, die Anämie und die Neutropenie zusammenzufassen? Ist es nicht eigentlich sinnvoller, das in der Bewertung hinsichtlich der Nebenwirkungen regelmäßig zu trennen?

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Professor Dr. Wormann (DGHO):** Es ist sinnvoll, das zu trennen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? - Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Dr. Grell.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich habe ein Verständnisproblem. Die Häufigkeit des Auftretens von UE vom Schweregrad CTCAE 3 bis 4 wird im Dossier und in der Publikation im „New England Journal of Medicine“ ziemlich unterschiedlich angegeben. Im Dossier haben wir 34,5 versus 72 Prozent und in der Publikation den sagenhaften Unterschied von sieben zu 55 Prozent. Habe ich da etwas falsch verstanden? Oder wie kann man das erklären? Ich meine, die DGHO hat das in ihrer Stellungnahme ähnlich angeführt und also zumindest erst einmal nicht ganz anders verstanden als ich.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas wird uns das jetzt erklären.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** In der Publikation sind die Drug-related-UE dargestellt, also die wirklichen Nebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang stehen. Im Dossier haben wir natürlich alle UE dargestellt und nicht nur die, die in einem kausalen Zusammenhang stehen. Das ist der Unterschied.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch eine weitere klinische Frage. Mir ist aufgefallen, dass eines der Einschlusskriterien war, dass alle Nebenwirkungen der vorausgegangenen Chemotherapie - das war bis auf drei Fälle immer Platin - bis auf die Alopezie bei Grad 1 oder 0 liegen müssten. Wie realistisch ist das denn bei Platin-Vorbehandelten? Oder anders herum: Wie lange muss man denn warten?

**Herr Dr. Ebenhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Das ist durchaus realistisch. Man kann das Platin heute so applizieren, dass die Patienten nicht darunter leiden. Wir haben heute viel bessere Möglichkeiten, solche Therapien zu machen. Ein Problem ist natürlich die Polyneuropathie beim Platin. Aber die kommt sowieso meistens sehr spät - meistens circa fünf bis sechs Monate nach der Erstbehandlung - und meist auch nicht in der entsprechenden Graduierung. Ich denke also, das ist absolut realistisch. Es ist in der Studie ja auch so gemacht worden.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe noch eine Frage an die AkdÄ. Herr Ludwig, Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass sowohl die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie wie auch die amerikanische Gesellschaft in ihren neueren Empfehlungen zur Bewertung des Nutzens onkologischer Arzneimittel eine mediane Gesamtüberlebensverlängerung von drei Monaten nicht mehr unbedingt in die Kategorie erheblich beziehungsweise, da sie unsere Kategorien nicht kennen, in eine vergleichbare Betrachtung einordnen, sondern wir hier eher über eine moderate Lebensverlängerung sprechen. Das hat in unserer Spruchpraxis schon häufig eine Rolle gespielt. Was sind drei Monate wert? Möglicherweise gibt es Diskrepanzen zwischen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und dem, was das IQWiG hier ausweist.



Wie würden Sie das mit Blick auf die konkrete in Rede stehende Erkrankung sehen, vor allen Dingen - das haben wir eben gehört - mit Blick auf das, was Herr Neugebauer sagt, dass wir hier im Prinzip zehn Jahre Stillstand hatten und relativ wenig an neuen Therapieoptionen zur Verfügung stand? Wie würden Sie das beurteilen? - Herr Ludwig, dann Herr Eberhardt.

**Herr Professor Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zunächst sind wir sehr froh, dass auch die nationalen, aber vor allen Dingen auch die internationalen Fachgesellschaften inzwischen Instrumente zur Verfügung stellen, mit denen wir den Nutzen neuer Arzneimittel bewerten können. Es ist so, wie Sie gesagt haben, dass durch Nivolumab eindeutig ein Fortschritt erreicht wurde, dass ein „clinically meaningful benefit“ daraus resultiert.

Wir denken allerdings - ich leite damit auch zu Herrn Spehn weiter-, dass die Kategorie „erheblich“, die höchste Kategorie, die der G-BA zu vergeben hat, in dieser Situation nicht angebracht ist, und zwar aufgrund der Unsicherheit, die zum Teil schon angesprochen wurde und die - das will ich hier auch noch einmal deutlich sagen - erfreulicherweise auch im EPAR auftaucht, was früher nicht der Fall war, das heißt die Unsicherheiten sowohl zur Sicherheit als auch zur Wirksamkeit werden im EPAR ausdrücklich dargestellt. Wir haben einige Kritikpunkte. Herr Spehn würde sie Ihnen kurz darstellen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Spehn. Dann Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Der Punkt, weswegen wir abweichen, ist, dass wir bei den derzeitigen Daten von 3,2 Monaten Gesamtüberlebensgewinn die Bewertung „erheblich“ noch nicht als gerechtfertigt ansehen, sondern die Bewertung „beträchtlich“. Wir denken auch nicht, dass daraus im Laufe der Nachauswertung noch mehr werden wird, weil es praktisch keinen Cross-over gab. Die 3,2 Monate sind also keine künstlich verminderte Zahl, sondern das dürfte so gelten. Hier hat es keinen Cross-over gegeben.

Die Folgetherapien waren für eine Patientengruppe, die einmal vorbehandelt war und die einen ECOG von 0 oder 1 hat, sehr spärlich. 30 Prozent im Docetaxel-Arm haben eine Folgetherapie erhalten, 36 Prozent im Nivolumab-Arm. Also wird nicht mehr herauskommen als die 3,2 Monate. Man sieht, dass sie nach etwa 18 Monaten noch deutlich auseinander sind, etwas weniger als nach 24 Monaten, und dass am Ende der Kurve eine Hoffnung besteht, dass vielleicht dann doch am langen Ende Langzeitremissionen im mehrjährigen Bereich kommen, was bei dieser Entität etwas Neues wäre. Aber es sind sehr viele zensierte Patienten darunter - ich meine, es sind 36 im Nivolumab-Arm -, sodass die Nachauswertung fällig ist. Deswegen plädieren wir für eine Befristung jedweder Bewertung und jedweder Festlegung eines Zusatznutzens.

Einen Zusatznutzen sehen auch wir bei der Verlängerung der Überlebenszeit bei einem Krankheitsbild, für das es in den vergangenen zehn Jahren nicht viel gegeben hat. Wir sehen aber nicht ein vollständiges Fehlen schwerer Nebenwirkungen. Eine spezifische Nebenwirkung, die Pneumonitis, ist in der Bewertung praktisch untergegangen. Sie macht fünf Prozent aus. Das ist in der Publikation im „New England Journal of Medicine“ noch nicht einmal als Grad-3/4-Ereignis gewertet worden, sondern als minderes Ereignis. Im Kontrollarm trat nur eine Pneumonitis auf. Wenn man die anderen Arbeiten und die Fachinformation mit einbezieht, sieht man, dass die Pneumonitis eine Häufigkeit von fünf Prozent hat. Das ist derzeit die vielleicht wichtigste Nebenwirkung.

Bei der Symptomatik stimmen wir dem IQWiG zu, dass die Daten bisher nicht belastbar sind. Sie deuten auf einen moderaten Gewinn hin. Aber signifikant war das nur für die Fatigue. Für die anderen Dinge wie Husten, Bluthusten, Dyspnoe, Schmerz hat man nichts gefunden. Zu den Lebensqualitätsdaten gab es drei Skalen. In einer Skala war ein Unterschied. In den zwei anderen, unter anderem zur generischen Lebensqualität, war kein Unterschied.

Eine weitere Einschränkung für uns ist die Einbeziehung ausschließlich von ECOG-0/1-Patienten, also ausschließlich von Patienten in sehr gutem oder gutem Allgemeinzustand. Frau Shepherd hat die Docetaxeltherapie 2000 begründet. Gegen „Best Supportive Care“ hatte sie auch einen etwa dreimonatigen Überlebensvorteil. Frau Shepherd hat damals 25 Prozent ECOG-2-Patienten dabei gehabt, sodass es eigentlich nicht verständlich ist, warum gerade diese Patienten, bei denen man auf eine niedrigere Toxizität setzt, nicht drin sind. Ergebnis wird sein, dass man sie aus der Bewertung komplett herausnehmen muss.

Dann noch einmal zu unserer Einschätzung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ und nicht als „erheblich“. „Erheblich“ erfordert nach dem IQWiG-Methodenpapier eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. Die Taskforce hat gesagt: „meaningful“ bei Plattenepithelkarzinom ab 2,5 Monate. Ist „meaningful“ gleichzusetzen mit „bedeutend“, „beträchtlich“? Es müsste eigentlich noch etwas über „meaningful“ geben.

Dann fordert das IQWiG-Papier eine langfristige Freiheit von schweren Symptomen - das ist gegenüber der Kontrollgruppe nicht gezeigt - und auch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Dem steht nicht nur die Pneumonitis entgegen, wobei wir ohnehin wissen, dass diese Immuntherapeutika ihre Nebenwirkungen am langen Ende entfalten, dass die Nebenwirkungen in der Regel nach neun Monaten auftreten. Bei Docetaxel weiß man, dass es schnell geht. In dieser Arbeit ging es, meine ich, im Median schon nach 0,3 Monaten los, dass die Toxizität auftrat.

In der Zusammenschau dieser Dinge sind wir zu der Meinung gelangt, dass es ein beträchtlicher Zusatznutzen ist. Ein erheblicher könnte herauskommen, wenn die Langzeitüberlebensdaten ein Plateau - wo auch immer - zeigen. - Danke.

**Herr Professor Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde gern noch einen Aspekt ergänzen, weil das sicherlich vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet wird. Aus Sicht der Pharmakovigilanz ist die Aussage, dass die Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen durch den Verweis auf „drug related“ und andere Ursachen erklärt würden, für mich nicht nachvollziehbar. Denn ich denke nicht, dass es bei diesem Patientenkollektiv und in dieser Situation, den guten Allgemeinzustand konstatiert, möglich ist, einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel von der Erkrankung oder anderen Ursachen abzugrenzen. Deswegen würde ich das gern noch einmal beantwortet sehen. Wenn das möglich wäre, würden wir gar nicht mehr mit dem Begriff der unerwünschten Ereignisse arbeiten, sondern mit dem Begriff Nebenwirkungen. Aber aus meinem Blickwinkel ist die Bezeichnung „unerwünschte Ereignisse“ gerechtfertigt, weil in vielen Fällen bei Patienten mit derartig fortgeschrittenen Tumorerkrankungen diese Unterscheidung nicht möglich ist.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Spehn und Herr Professor Ludwig. - Ich habe jetzt Herrn Eberhardt und dann Herrn Hartrampf und Frau Kupas auf der Redeliste.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Das wurde jetzt schon sehr ausgiebig diskutiert. Ich will dem nicht viel hinzufügen. Ich will nur sagen: Die Perspektive ist beim Lungenkarzinom tatsächlich, dass wir im Grunde bisher noch nicht so viele Therapien gehabt haben, die wirklich einen Überlebensbenefit im Median gezeigt haben. Ich darf daran erinnern, dass es in der First-Line-Therapie nur zwei Monate waren, in einer Kombination mit Bevacizumab, was heute in Deutschland nicht unbedingt die Standardkombination ist. Das war im Median ein Benefit von zwei Monaten.

Ich will aber eine Perspektive hier noch einmal ganz klar hineinbringen. Das sieht man als Therapeut mittlerweile zunehmend: Wir haben mehr Patienten, die zwei oder drei Jahre bei uns sind, die wir sequenziell mit unterschiedlichen Therapien behandeln. Ich denke, dass man in Zukunft unbedingt Landmark-Analysen nach 18, 24 und 36 Monaten mit heranziehen muss, weil das für die Patienten ein erheblicher Benefit ist.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Hartrampf, Frau Kupas, dann Herr Professor Wolf.

**Herr Dr. Hartrampf (BMS):** Ich möchte gern auf die Verbesserung des Medianüberlebens von sechs auf 9,2 Monate Bezug nehmen. Zum einen ist festzustellen, dass das ein signifikanter Unterschied ist und dass Nivolumab hier deutlich besser ist als Docetaxel. Ich möchte ihr Augenmerk hierbei nicht auf das mediane Überleben lenken, sondern auf das Ein-Jahresbeziehungswise das 18-Monate-Gesamtüberleben. Wir sehen zum Zeitpunkt ein Jahr fast eine Verdoppelung des Gesamtüberlebens für Patienten, die mit Nivolumab behandelt worden sind, nämlich 42 Prozent der Patienten bei einer Hazard Ratio von 0,59 und einem oberen Konfidenzintervall von 0,79. Dies rechtfertigt unserer Meinung nach einen erheblichen Zusatznutzen für diese Patienten. Denn genau das ist am Ende der Profit für diese Patienten. Der Vorteil im Gesamtüberleben bestätigt sich auch in der Analyse zum Zeitpunkt 18 Monate. Hier sehen wir eine Verdoppelung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Docetaxel.

Wenn man dann noch die Verträglichkeit hinzunimmt, die auch einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt, halten wir eigentlich die alleinige Betrachtung des Mediangesamtüberlebens für nicht gerechtfertigt, sondern man muss die Gesamtschau sehen: Gesamtüberleben über 12 Monate, 18 Monate und in Kombination mit der Verträglichkeit.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hartrampf. - Frau Kupas, dann Herr Professor Wolf.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich möchte gern auf den Punkt der Folgetherapien eingehen. Es wurde eine Analyse erstellt, in der für diese Folgetherapien justiert wurde. Die Ergebnisse sind komplett konsistent zur Hauptaussage des Gesamtüberlebens. Da gibt es keinen Unterschied. Diese Folgetherapien scheinen also keinen Effekt darauf zu haben.

Sie berufen sich auf die IQWiG-Methoden. Wir haben auch die obere Konfidenzintervallgrenze mit IQWiG-Methoden bewerten. Dabei kommt einfach „erheblich“ heraus.

Wir zeigen alle unerwünschten Ereignisse, nicht nur die „drug related“. Auch da rechtfertigen die Konfidenzintervallgrenzen die Bewertung „erheblich“. Wir haben bei den Grad-3/4-Patienten eine obere Grenze von 0,36. Das ist extrem gut.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Professor Wolf.

**Herr Professor Dr. Wolf (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Einiges wurde schon gesagt. Ich kann mich kurzfassen. Aber ich will noch einmal an die vielen Diskussionen erinnern, die wir hier zu den Kinaseinhibitoren führen. Wir sehen aus den randomisierten Studien keine Überlebensvorteile mehr. Dann geht es darum, welche Endpunkte relevant sind. Ist es die Lebensqualität? Ist es das PFS? Hier haben wir bei einer Entität, bei der seit 20 oder 30 Jahren überhaupt nichts passiert ist, eine klare randomisierte Studie, die in allen Endpunkten, über die wir immer sprechen, klare, signifikante Vorteile zeigt, auch nach Meinung der Fachgesellschaften. Ob es nun erheblich oder moderat ist, will ich jetzt im Einzelnen nicht kommentieren. Aus der klinischen Sicht zeigt die Studie signifikante Vorteile für das Überleben, für PFS, für die Overall Response Rate, für das Toxizitätsprofil, für die Lebensqualität. Insofern weiß ich nicht, warum man die Bewertung „erheblich“ einschränken sollte.

Wie vorhin auch schon diskutiert wurde: Die Ansprechrate und damit das mediane Überleben ist bei den Immuntherapeutika wahrscheinlich nicht der relevanteste Punkt, sondern der Langzeiteffekt. Herr Hartrampf hat es vorhin schon gesagt. Ich will es noch einmal betonen: Die Daten, die auf der World Conference on Lung Cancer im Spätsommer vorgestellt wurden, zeigen, dass das ähnlich wie beim Melanom wohl auch hier zutrifft. Auch nach 18 Monaten bleibt der Unterschied im Gesamtüberleben doppelt so groß. Ich denke, gerade bei dieser Entität ist das aus klinischer Sicht ein erheblicher Vorteil gegenüber der Standardtherapie.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Aus der Diskussion folgen zwei Punkte. Der erste Punkt ist: Sofern Sie noch Dinge nachreichen, ist es sinnvoll, auch eine Kaplan-Meier-Analyse, also die tatsächliche Kurve für den neuen Datenschnitt, vorzulegen, damit man auch sieht, was mit den Zensierungen ist und wie die Kurven auseinandergehen. Sie haben jetzt nur aus Hazard Ratio berichtet. Das gehört natürlich zu einer ganz normalen Kaplan-Meier-Analyse dazu.

Der zweite Punkt ist: Planen Sie eine Studie zum Vergleich bei Patienten mit ECOG PS 2? Denn diese Frage ist ja tatsächlich unbeantwortet.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Hartrampf.

**Herr Dr. Hartrampf (BMS):** Sie sprechen die Patientenpopulation der Docetaxel-ungeeigneten Patienten beziehungsweise auch der PS-2-Patienten an. Derzeit gibt es zwei klinische Studien, in die Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2 eingeschlossen werden. Das sind die Studie CheckMate 153 und die Studie CheckMate 171. Für die erste Studie gibt es mittlerweile eine Zwischenanalyse. Hier zeigt sich hinsichtlich der Effektivität und der Verträglichkeit von Nivolumab kein Unterschied bezüglich des Alters. Es gibt eine Analyse zur Ansprechrate. Dabei sehen wir bisher numerisch gleiche Ergebnisse für ECOG-2-Patienten im Vergleich zu ECOG-0/1-Patienten.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig, bitte. Dann Frau Grell.

**Herr Professor Dr. Ludwig (AkdÄ):** Das, was Herr Wolf gesagt hat, will ich im Kontext der Onkologie sehen. Wir wissen heute, dass wir, basierend auf einer randomisierten kontrollierten Studie, trotz der sehr positiven Ergebnisse, die die AkdÄ auch so sieht, mit vielen Unsicherheiten umgehen müssen. Dafür gibt es unabhängige Auswertungen onkologischer Stu-

dien vom National Cancer Institute aus den Jahren 2014 und 2015, die das sehr eindrucksvoll belegen. Dr. Spehn hat die Punkte, die wir derzeit kritisch sehen, ausführlich dargestellt. Ein wesentlicher Punkt ist auch der Allgemeinzustand. Es ist wie in vielen onkologischen Studien ein selektiertes Patientengut, das nicht unbedingt den Alltag widerspiegelt.

Wenn man noch einmal auf die Tabelle schaut, die die EMA im EPAR an „uncertainties“ auflistet, dann sieht man, dass wir eine Vielzahl von Unsicherheiten haben. Vor diesem Hintergrund, mit diesen Unsicherheiten, basierend auf einer randomisierten kontrollierten Studie, mit einem von uns in keiner Weise bestrittenen Überlebensvorteil ein „erheblich“ zu vergeben, halten wir nicht für angemessen. Wir denken, dass in dieser Situation die Bewertung „beträchtlich“ gerechtfertigt ist. Wenn die Daten nach zwei Jahren reifer sind und das überzeugend belegt wird, auch die Fragen der Sicherheit, die nicht in ausreichendem Umfang beantwortet sind, ist eine Heraufstufung auf „erheblich“ gerechtfertigt.

Aber insgesamt zeigt unsere Erfahrung bei onkologischen Studien aus den vergangenen zehn bis 15 Jahren, dass eine randomisierte kontrollierte Studie in dieser Situation nicht ausreicht.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. - Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich will zu dem nachhaken, was Herr Dr. Spehn ausgeführt hat. Mich irritieren in der Tabelle der EMA, die Professor Ludwig erwähnt hat, die UE, bei denen Docetaxel besser ist. Das sind Dyspnoe und Husten, also eigentlich klassische Symptome. Haben Sie eine Erklärung dafür?

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? - Frau Kupas, bei Ihnen wurde von Herrn Neugebauer das Mikrofon eingeschaltet. Das heißt, Sie wollen nicht, aber Sie müssen. Oder sagen Sie einfach, Sie haben keine Erklärung dafür.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich habe im Moment gerade wirklich keine Erklärung. Ich schaue gerade nach den genauen Zahlen und würde dann noch etwas dazu sagen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann hat vielleicht eine Erklärung. Herr Wörmann, helfen Sie Frau Kupas.

**Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das nur theoretisch beantworten. Bei Docetaxel wird standardmäßig Dexamethason dazugegeben. Das könnte einen Einfluss haben, je nach dem, ob es wöchentlich oder dreiwöchentlich gegeben wird. Ich versuche nur, eine Erklärung zu finden, die den Unterschied der Medikation erklärt, die bei Nivolumab nicht gegeben wird.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Spehn und Herr Ludwig halten nichts davon? Sie merken, heute sind wir alle gut gelaunt. Herr Spehn, bitte. Jetzt machen wir „Jugend forscht“.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Insofern Einspruch, als das Dexamethason - darüber haben wir gesprochen - alle drei Wochen gegeben wird. Die Corticoidwirkung ist nach einem Tag weg.

**Herr Dr. Kaiser:** Es gibt natürlich einen ganz anderen Erklärungsmechanismus, und zwar die deutlich längere Beobachtungsdauer. Herr Ludwig hat eben beschrieben, dass man bei

den unerwünschten Ereignissen nicht nur Nebenwirkungen erfasst, sondern ganz wesentlich auch Symptome der Grunderkrankung. Wenn man die Patienten grundsätzlich erheblich länger beobachtet, wird man bei den Patienten natürlich auch wesentlich häufiger Dyspnoe und Husten beobachten. Ob das tatsächlich ein Nachteil von Nivolumab ist, kann man an diesen Daten überhaupt nicht ablesen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich hätte mir aber gewünscht, dass Sie das im Dossier darstellen. Ich habe das gar nicht gefunden.

**Herr Neugebauer (BMS):** Wir haben es an der Stelle nicht so dargestellt, wie Sie es gern gesehen hätten. Wir haben festgestellt, es bestehen dazu unterschiedliche Meinungen. Ich kann die Frage so nicht beantworten. Wir haben das auch gerade diskutiert. Ich muss diese Frage mitnehmen. Aber wahrscheinlich ist die Erklärung von Herrn Dr. Kaiser die nächstliegende.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Weil sie zum besten Ergebnis führt.

**Herr Neugebauer (BMS):** Das haben Sie gesagt. Ich komme aber darauf zurück, und Sie bekommen darauf noch eine Antwort. Ich lasse es nicht so stehen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Okay. - Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich würde dazu auch gern noch etwas sagen. Im Dossier haben wir keine einzelnen UE dargestellt, die für Docetaxel maßgeblich sind, sondern wir haben die UE für Nivolumab, die „immun related“ sind, einzeln dargestellt und ansonsten die gesamten UE, weil darin natürlich alle enthalten sind. An dieser Stelle sehen wir den großen Vorteil. Es gibt immer einige, die zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab sind, aber insgesamt sind wir unter Nivolumab deutlich verträglicher als unter Docetaxel. Das war unsere Kernaussage.

Bei der Analyse haben wir natürlich zeitjustiert analysiert, die unterschiedlichen Beobachtungsdauern also berücksichtigt.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wolf, dann Herr Köhler. Herr Wolf, bitte.

**Herr Professor Dr. Wolf (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Ein kurzer Kommentar zu der Tatsache, dass wir jetzt über nur eine randomisierte Studie sprechen. Die Logik erschließt sich mir nicht ganz, dass man aus einer randomisierten Studie keinen erheblichen Zusatznutzen, aber einen moderaten Zusatznutzen folgern kann. Entweder ganz oder gar nicht, würde ich sagen.

Aber ich will in dem Zusammenhang darauf hinweisen, dass die Ergebnisse dieser randomisierten Studie absolut konsistent bezüglich des beschriebenen Gesamtüberlebens, vorläufigen und Langzeitüberlebens, Toxizität, PFS und der Responstrate, der zahlreichen Phase-I- und Phase-II-Daten zu dieser Substanz in dieser Indikation. Das macht meiner Meinung nach die Daten wesentlich aussagekräftiger. Sicherlich ist nicht ganz uninteressant, dass auch das Überleben und die Ansprechraten fast identisch sind in der parallel gelaufenen und hier sicherlich im nächsten Jahr zu verhandelnden Phase-III-Studie zum ersten Rezidiv des Adenokarzinoms mit Nivolumab gegen Docetaxel.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wolf. - Herr Köhler, bitte.

**Herr Dr. Köhler (Patientenvertreter):** Husten und Dyspnoe sind für einen Patienten doch oftmals entscheidende Kriterien bei dieser Erkrankung. Sie sind extrem belastend. Ob sie Nebenwirkungen oder Symptome der Erkrankung sind, mag differenziert werden. Aber die Bewertung aus ärztlicher Sicht ist oftmals sehr herunterspielend, um es einmal polemisch zu sagen. Für den Patienten ist es extrem belastend, und in der ärztlichen Beurteilung wird es dann als gut behandelbar eingestuft, oder es wird vielleicht im Hinterkopf gedacht: Das ist ja immer so.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Eberhardt, bitte.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Ganz kurz eine klinische Bewertung. Die Unterschiede sind da. Die Kritik ist nicht unberechtigt. Aber man muss auch eines bedenken: Hier wird nicht die Dauer angezeigt. Es ist ein Unterschied, ob man zehn Tage oder drei Wochen Husten hat oder ob man einen oder zwei Tage um die Therapie herum Husten hat. Das wird nicht dargestellt. Das können wir jetzt nicht sagen. Es kann tatsächlich tageweise gewesen sein. Die wirkliche Belastung kommt dann, wenn es ein Dauerhusten ist. Aber die Daten haben wir nicht. Insofern ist das schwierig einzuschätzen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Frau Kupas, Herr Neugebauer und dann Herr Ludwig.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich will zu dem, was ich vorhin gesagt habe, einen Punkt hinzufügen. Wir diskutieren die ganze Zeit über „erheblich“ oder „beträchtlich“, und es wird immer mit der Sicherheit der Ergebnisse argumentiert. Wenn ich aber die Methoden richtig verstanden habe, dann gibt es zwei Kategorien: das Ausmaß und die Sicherheit. Es gibt auch zwei Möglichkeiten, das zu bewerten. Ich verstehe nicht ganz, warum man mit dem Argument der Ergebnissicherheit das Ausmaß herabstuft und umgekehrt. Mir ist nicht ganz klar, warum diese Diskussion so geführt wurde.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Neugebauer, dann Herr Ludwig.

(Herr Neugebauer (BMS) zieht seine Wortmeldung zurück)

- Danke. - Herr Professor Ludwig.

**Herr Professor Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich möchte kurz die Erklärung der Logik nachliefern, warum man zwei Studien fordert. Zum einen machen das sowohl die FDA als auch die EMA. Das basiert auf Daten der vergangenen 20 Jahre, dass sich die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie im klinischen Alltag häufig nicht mehr reproduzieren ließen. Das heißt, es ist eine berechnete Forderung der Zulassungsbehörden, die - leider, muss man sagen - in der Onkologie so gut wie nie erfüllt wird.

Vor dem Hintergrund der Unsicherheit, die wir in einigen Punkten auch in unserer ausführlichen Stellungnahme aufgezeigt haben, halte ich die Vergabe der höchsten Kategorie für nicht gerechtfertigt.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. - Herr Rasch. Ich denke, dann sollten wir aber auch die filigrane Diskussion um „beträchtlich“ oder „erheblich“ beenden. Wir werden die Frage final beantworten und haben jetzt, meine ich, alle Denkanstöße, die wir

bekommen konnten, gehabt. Herr Rasch wird das jetzt noch finalisieren. Bitte schön, Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich will zurück auf das Thema der beiden Ansätze, die kurz zuvor angesprochen wurden, ASCO und ESMO, um das vielleicht richtigzustellen. Hier wurde relativ selektiv auf die drei Monate des absoluten Überlebens verwiesen. Ich halte das für nicht so zielführend. Die ASCO arbeitet ausdrücklich mit relativen Effekten. Die ESMO arbeitet mit relativen und absoluten Effekten. Wenn ich mir aber den passenden Bogen der ESMO für diese Therapiesituation anschau, so sehe ich, dass hier durchaus ein Effekt vorliegt, der der höchsten Kategorie zuzuordnen wäre, was das Gesamtüberleben anbetrifft. Es wäre hier auch möglich, diese Kategorie aufgrund der Vorteile bei unerwünschten Ereignissen des Grades 3 und 4 sogar noch hochzustufen. Insofern wären wir nach dem ESMO-Ansatz durchaus in der höchsten Kategorie. Mir ist sehr wohl bewusst, dass diese beiden Ansätze für den G-BA bei der Beschlussfassung sicherlich nicht entscheidend sein werden, aber ich wollte das noch richtigstellen. - Danke.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. - Fragen? Wortmeldungen? - Keine. Herr Neugebauer, bitte. Eine kurze Zusammenfassung.

**Herr Neugebauer (BMS):** Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, vielen Dank. Ich hoffe, wir konnten Ihre Fragen weitgehend beantworten. Zu der einen oder anderen Frage, die noch offen ist, werden wir die Information nachliefern.

Ich denke, trotz der kritischen Fragen und Diskussion ist die Datenlage nach unserer Auffassung klar. Gegenüber der Vergleichstherapie Docetaxel zeigt Nivolumab sowohl im Überlebensendpunkt als auch in der Verträglichkeit eine deutliche Verbesserung. Das wurde vorher immer in den Details diskutiert. Ich denke, man muss es noch einmal deutlich herausstellen, dass wir sowohl in dem Überlebensendpunkt als solchem als auch in der Verträglichkeit eine deutliche Verbesserung für die Patienten sehen. Es war mir wichtig, hier noch einmal darüber zu sprechen.

Ich darf mich noch einmal für den offenen Dialog und die Diskussion bedanken. Mir bleibt nur noch eines zu sagen: Wir haben heute den 21. Dezember. Ich wünsche Ihnen allen ein schönes Weihnachtsfest - denn wir werden uns dieses Jahr nicht mehr sehen - und ein gutes neues und vor allem gesundes Jahr. Ich hoffe, dass wir alle diese Medikamente nicht brauchen, über die Sie das ganze Jahr diskutiert haben. Ich wünsche Ihnen das Beste für 2016. - Vielen Dank.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Neugebauer. - Ich war vorhin etwas schockiert, als Professor Wolf sagte, er habe 66-jährige Kettenraucher, denen er noch nicht einmal mehr eine First-Line-Therapie gibt. Da hat es bei mir angefangen zu kribbeln. Wir hoffen in der Tat, dass wir von den Segnungen dieses Produktes verschont bleiben.

Sie haben gesagt, wir haben eine kritische Diskussion geführt, aber doch eine kritische Diskussion auf einem relativ hohen Niveau, sodass man an der einen oder anderen Stelle auch einmal eine Frage stellen kann. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das zu wägen und zu bewerten haben. Wichtig ist, dass man - Herr Kaiser hatte darum gebeten -, wenn man etwas nachliefert, auch die Kaplan-Meier-Kurven vorlegt, sodass man das auf einen Blick sehen kann.



Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12.00 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-B-063 Nivolumab**

Stand: Juni 2015

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Nivolumab

#### zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afatinib: Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</li> <li>• Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</li> <li>• Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie</li> </ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Nivolumab BMS	Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
<b>Chemotherapien:</b>	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. (FI Cisplatin-HAEMATO, 06-2012)
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (FI Docetaxel-ratiopharm®, 05-2013)
Etoposid L01CB01 (generisch)	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%). (FI Riboposid®, 02-2014)
Ifosfamid L01AA06 (Holoxan®)	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. (FI Holoxan®, 11-2008)
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (FI Mitomycin 2 medac, 03-2014)

Paclitaxel L01CD01 (generisch)	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (FI Paclitaxel Hospira, 01-2014)
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV). (FI Eldesine®, 01-2014)
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung: des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (FI Bendarelbin, 01-2013)
<b>Proteinkinase-Inhibitoren</b>	
Gefitinib L01XE02 (Iressa®)	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK. (FI Iressa®, 04-2014)
Erlotinib L01XE03 (Tarceva®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1). (FI Tarceva®, 12-2013)
Afatinib L01XE13 (Giotrif®)	Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. (FI Giotrif®, 09-2013)
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	Xalkori® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). (FI Xalkori®, 05-2014)
Ceritinib L01XE28 Zykadia®	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. (SPC Zykadia®, 05-2015)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

3/3

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach  
§ 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-B-063 Nivolumab**

Datum: 17.06.2015

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Indikation für die Recherche:.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	2
Systematische Recherche:.....	3
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	73
Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: <i>SIGN 2014</i> .....	75
Anlage 2: Standard Treatment Options for NSCLC aus: <i>National Cancer Institut 2014</i> ...	76
Anlage 3: Summary of Recommendations aus: <i>Azzoli et. al 2011</i> .....	78
Literatur .....	79

### Indikation für die Recherche:

#### Anwendungsgebiet:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie.

Die vorliegende Evidenzsynopse beschränkt sich nicht auf Patienten mit plattenepithelialer Histologie. Sofern in den Studien explizite Informationen zu dieser Patientenpopulation vorlagen, wird dies farblich hervorgehoben.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“



### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „nicht kleinzelligem Lungenkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.05.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), arztbibliothek.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 655 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 110 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 32 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

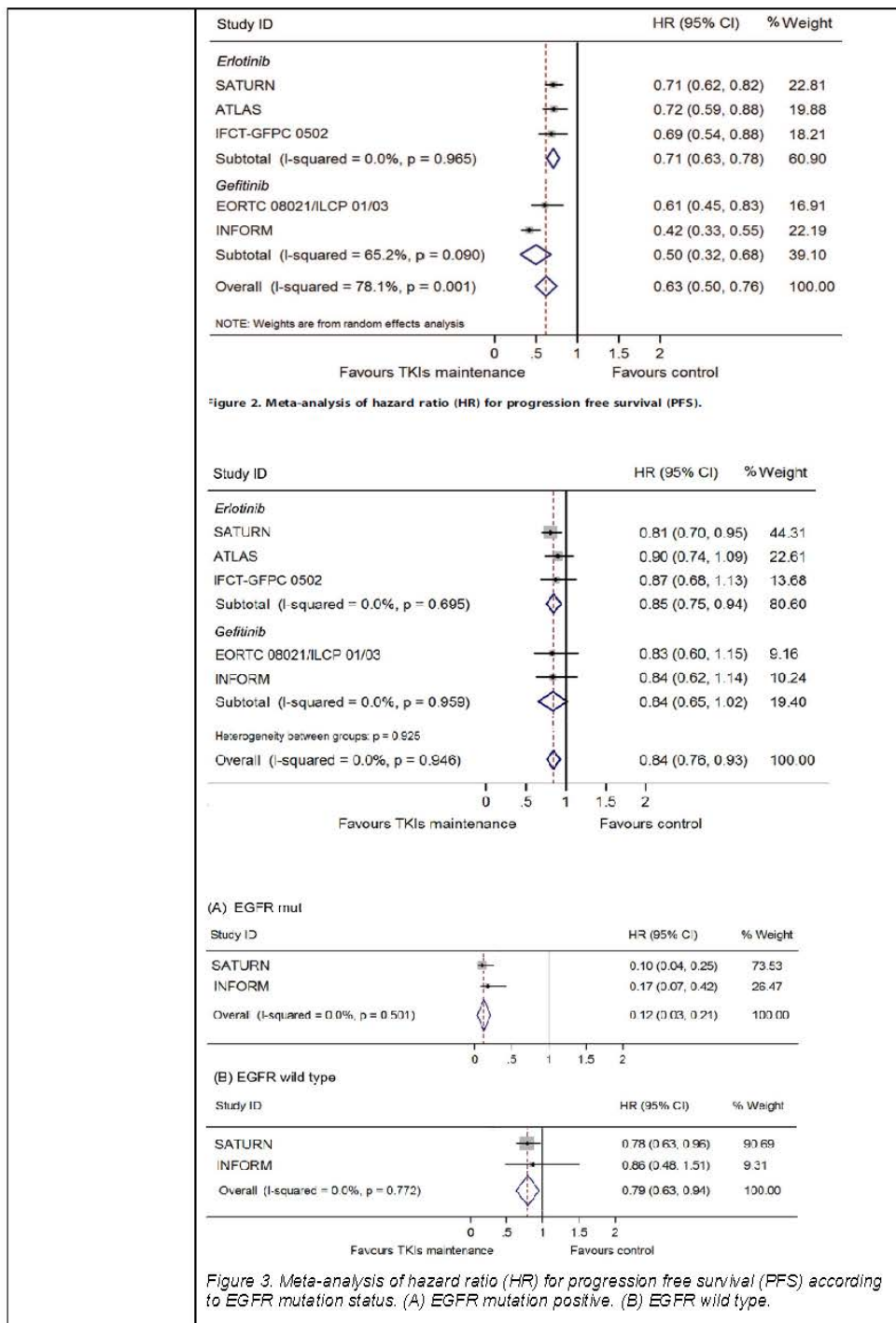
ACCP	American College of Chest Physicians
ADK	adenocarcinoma
AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
Afl	aflibercept
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
ANITA	Adjuvant Navelbine International Trialist Association
AP	pemetrexed + cisplatin
ASCI	Antigen Specific Cancer Immunotherapeutic
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CARB	Carboplatin
CBDCA	carboplatin
CCT	controlled clinical trial
CDDP	cisplatin
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
Cet	cetuximab
CG	clinical guideline
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
CR	Complete response
CT	Chemotherapie
CTX	Chemoradiation
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DART	Documentation and Appraisal Review Tool
DCR	disease control rate
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGP	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DC	Docetaxel
DOC	Docetaxel
DP	docetaxel + cisplatin
DSG	Disease Site Group
fNECOG	Eastern cooperative oncology group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
Enz	enzastaurin
Erl / ERL	erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model
Gan	ganetespib
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GEF/GFT	Gefintinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GN	gemcitabine + vinorelbine
GoR	Grade of Recommendation
GP	gemcitabine + cisplatin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
HSP	heat shock protein
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KPS	Karnofsky Performance Status scale
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LACE	Lung Adjuvant Cisplatinum Evaluation
LoE	Level of Evidence
Mat	matuzumab
mut	Mutation
M+	mutation positive (EGFR)
n	number
N.A	not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
Nin	nintedanib
NNT	Number needed to treat
NP	vinorelbine + cisplatin
NR	not reported
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechen (overall response)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PAX	Paclitaxel
PBC	platinum-based doublet chemotherapy
PD	Progressive disease
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PEM	Pemetrexed
Pem	pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PKB	protein kinase B
PKC	protein kinase C
Pla	placebo
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PORT	Post-operative Radiotherapie
PR	Partial response
PS	Performance status
PSA	probabilistic sensitivity analysis

Pts.	patients
QOL	Quality of life
QoL	Lebensqualität (quality of life)
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic studies
RCT	Randomized controlled trial
Ref.	reference
REM	Random effects model
RET	rearranged during transfection
RR	Risk ratio
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SACT	systemic anticancer therapy
SD	Stable disease; oder: standard deviation
Sel	selumetinib
SR	Systematisches Review
TA	Technology Assessment
TAX	Docetaxel
TC	paclitaxel + carboplatin
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Klassifikationssystem)
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UFT	Tegafur/Uracil
UICC	Union for International Cancer Control
Van	vandetanib
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VNB	Vinorelbin
vs.	versus
w	weeks
WJTOG	Western Japan Thoracic Oncology Group
WHO	World Health Organisation
WT	Wild type

## Systematische Reviews

<p><b>Chen X et al., 2013 [7].</b> Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic review</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Our aim was to determine the role of maintenance EGFR TKIs in patients with advanced NSCLC and to explore which subgroups of patients who will benefit from EGFR TKIs maintenance.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC  <b>Intervention:</b> EGFR TKIs  <b>Komparator:</b> Placebo or Observation  <b>Endpunkte:</b> PFS, OS  <b>Suchzeitraum:</b> bis 09/2012  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 (2436)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A.  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> I<sup>2</sup>; keine bedeutsame Heretogenität</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Studien: gefitinib (250 mg/qd)</li> <li>• 3 Studien: erlotinib (150 mg/qd) maintenance.</li> </ul> <p>In all studies maintenance was commenced after 4 cycles' first line chemotherapy in stage IIIB/IV NSCLC.</p> <p>All studies: a mixed population (EGFR mutated and non-mutated) and two of the studies (INFORM and SATURN) reported the outcomes of EGFR patients related to EGFR status.</p> <p>Four studies were double blind and placebo controlled, and only one trial (IFCT-GFPC 0502) [13] was open label.</p> <p><b>Table 1. Summary of characteristics and major results of the included studies.</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 8px;"> <thead> <tr> <th>Studies</th> <th>First author/year</th> <th>Number of Pts</th> <th>Ethnicity Caucasian/ Asian/ Other (%)</th> <th>Median Age</th> <th>Non-Smoker n (%)</th> <th>Adenocarcinoma n (%)</th> <th>Primary endpoint/sign</th> <th>Exp vs control arms</th> <th>Known EGFR status n (%)</th> <th>EGFR mut. Exp/control n (%)</th> <th>RR (%) Exp vs control, P</th> <th>PFS(m), Exp vs control, P</th> <th>OS(m), Exp vs control, P</th> <th>AE(Grade), Exp vs control (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INFORM [8]</td> <td>Zhang L 2012</td> <td>296</td> <td>0/100/0</td> <td>55</td> <td>160 (54%)</td> <td>209 (71%)</td> <td>PFS/Yes</td> <td>G vs placebo</td> <td>79 (27%)</td> <td>151(9%)</td> <td>24% vs 1% P=0.0001</td> <td>48 vs 2.6 P=0.0001</td> <td>18.7 vs 16.9 P=0.26</td> <td>107(%) vs 53(%)</td> </tr> <tr> <td>EORTC 08021/ALCP 01/09 [8]</td> <td>Guller RW 2011</td> <td>173</td> <td>NR</td> <td>61</td> <td>38 (22%)</td> <td>89 (51%)</td> <td>OS/No</td> <td>G vs placebo</td> <td>NR</td> <td>NR</td> <td>12% vs 9% P=0.004</td> <td>41 vs 2.8 P=0.0015</td> <td>10.9 vs 9.4 P=0.2</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>SATURN [9]</td> <td>Cappone P 2010</td> <td>889</td> <td>84/15/1</td> <td>60</td> <td>152 (17%)</td> <td>403 (45.3%)</td> <td>PFS/Yes</td> <td>E vs placebo</td> <td>466 (50%)</td> <td>220%</td> <td>12% vs 9% P=0.0006</td> <td>12.3 vs 11.9 P=0.0008</td> <td>12 vs 11 P=0.0288</td> <td>47(1%) vs 34(8%)</td> </tr> <tr> <td>IFCT-GFPC 0502 [13]</td> <td>Pavel M 2012</td> <td>310</td> <td>NR</td> <td>58</td> <td>29 (9%)</td> <td>200 (65%)</td> <td>PFS/Yes</td> <td>E vs placebo</td> <td>188 (60.9%)</td> <td>NR</td> <td>NR</td> <td>2.9 vs 1.9 P=0.003</td> <td>11.4 vs 10.8 P=0.3063</td> <td>24 (15.5%) vs 4 (2.6%)</td> </tr> <tr> <td>ATLAS [5]</td> <td>Koblinger FF 2010</td> <td>768</td> <td>78/12/10</td> <td>64</td> <td>127 (17%)</td> <td>609 (82%)</td> <td>PFS/Yes</td> <td>E- Bev vs placebo- Bev</td> <td>NR</td> <td>NR</td> <td>NR</td> <td>48 vs 3.7 P=0.0012</td> <td>15.9 vs 13.9 P=0.2066</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Abbreviations: Pts, patients; sign, significant; Exp, experimental arm; G, Gefitinib; E, erlotinib; Bev, bevacizumab; PFS, progression free survival in months; OS, overall survival in months; AE, adverse event; NR, not reported. This table was based on the all included patients in IFCT-GFPC 0502, n=464. doi:10.1371/journal.pone.0059314.t001</small></p> <p><b>PFS:</b> TKIs (gefitinib and erlotinib) significantly increased progression-free survival (PFS) [hazard ratio (HR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.50–0.76, I<sup>2</sup> = 78.1%] and</p> <p><b>OS:</b> HR = 0.84 (95% CI 0.76–0.93, I<sup>2</sup> = 0.0%) compared with placebo or observation.</p>	Studies	First author/year	Number of Pts	Ethnicity Caucasian/ Asian/ Other (%)	Median Age	Non-Smoker n (%)	Adenocarcinoma n (%)	Primary endpoint/sign	Exp vs control arms	Known EGFR status n (%)	EGFR mut. Exp/control n (%)	RR (%) Exp vs control, P	PFS(m), Exp vs control, P	OS(m), Exp vs control, P	AE(Grade), Exp vs control (%)	INFORM [8]	Zhang L 2012	296	0/100/0	55	160 (54%)	209 (71%)	PFS/Yes	G vs placebo	79 (27%)	151(9%)	24% vs 1% P=0.0001	48 vs 2.6 P=0.0001	18.7 vs 16.9 P=0.26	107(%) vs 53(%)	EORTC 08021/ALCP 01/09 [8]	Guller RW 2011	173	NR	61	38 (22%)	89 (51%)	OS/No	G vs placebo	NR	NR	12% vs 9% P=0.004	41 vs 2.8 P=0.0015	10.9 vs 9.4 P=0.2	NR	SATURN [9]	Cappone P 2010	889	84/15/1	60	152 (17%)	403 (45.3%)	PFS/Yes	E vs placebo	466 (50%)	220%	12% vs 9% P=0.0006	12.3 vs 11.9 P=0.0008	12 vs 11 P=0.0288	47(1%) vs 34(8%)	IFCT-GFPC 0502 [13]	Pavel M 2012	310	NR	58	29 (9%)	200 (65%)	PFS/Yes	E vs placebo	188 (60.9%)	NR	NR	2.9 vs 1.9 P=0.003	11.4 vs 10.8 P=0.3063	24 (15.5%) vs 4 (2.6%)	ATLAS [5]	Koblinger FF 2010	768	78/12/10	64	127 (17%)	609 (82%)	PFS/Yes	E- Bev vs placebo- Bev	NR	NR	NR	48 vs 3.7 P=0.0012	15.9 vs 13.9 P=0.2066	NR
Studies	First author/year	Number of Pts	Ethnicity Caucasian/ Asian/ Other (%)	Median Age	Non-Smoker n (%)	Adenocarcinoma n (%)	Primary endpoint/sign	Exp vs control arms	Known EGFR status n (%)	EGFR mut. Exp/control n (%)	RR (%) Exp vs control, P	PFS(m), Exp vs control, P	OS(m), Exp vs control, P	AE(Grade), Exp vs control (%)																																																																													
INFORM [8]	Zhang L 2012	296	0/100/0	55	160 (54%)	209 (71%)	PFS/Yes	G vs placebo	79 (27%)	151(9%)	24% vs 1% P=0.0001	48 vs 2.6 P=0.0001	18.7 vs 16.9 P=0.26	107(%) vs 53(%)																																																																													
EORTC 08021/ALCP 01/09 [8]	Guller RW 2011	173	NR	61	38 (22%)	89 (51%)	OS/No	G vs placebo	NR	NR	12% vs 9% P=0.004	41 vs 2.8 P=0.0015	10.9 vs 9.4 P=0.2	NR																																																																													
SATURN [9]	Cappone P 2010	889	84/15/1	60	152 (17%)	403 (45.3%)	PFS/Yes	E vs placebo	466 (50%)	220%	12% vs 9% P=0.0006	12.3 vs 11.9 P=0.0008	12 vs 11 P=0.0288	47(1%) vs 34(8%)																																																																													
IFCT-GFPC 0502 [13]	Pavel M 2012	310	NR	58	29 (9%)	200 (65%)	PFS/Yes	E vs placebo	188 (60.9%)	NR	NR	2.9 vs 1.9 P=0.003	11.4 vs 10.8 P=0.3063	24 (15.5%) vs 4 (2.6%)																																																																													
ATLAS [5]	Koblinger FF 2010	768	78/12/10	64	127 (17%)	609 (82%)	PFS/Yes	E- Bev vs placebo- Bev	NR	NR	NR	48 vs 3.7 P=0.0012	15.9 vs 13.9 P=0.2066	NR																																																																													



	<p>The PFS benefit was consistent in all subgroups including stage, sex, ethnicity, performance status, smoking status, histology, EGFR mutation status, and previous response to chemotherapy.</p> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>The results show that maintenance therapy with erlotinib or gefitinib produces a significant PFS and OS benefit for unselected patients with advanced NSCLC compared with placebo or observation. Given the less toxicity of TKIs than chemotherapy and simple oral administration, this treatment strategy seems to be of important clinical value.</i></p>
<p><b>des Guetz G et al., 2012 [9].</b></p> <p>Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis.</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare efficacy (1-Year Overall Survival or OS and Overall Response Rate or ORR) and safety of <b>doublet vs single-agent chemotherapy</b> among elderly patients aged 70 years or more. To assess the comparative efficacy and side effects of regimens including platinum derivatives or not.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Elderly patients (70 years or older) treated for metastatic or advanced NSCLC (stage IV and IIIB)  <b>Intervention:</b> doublet-agent chemotherapy  <b>Komparator:</b> single-agent chemotherapy  <b>Endpunkt:</b> OS, ORR, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> up to 2012  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10 (n= 2605)  <b>Qualitätsbewertung der Primärstudien:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

Table 1 Main characteristics of the 13 studies included in the meta-analysis									
	Number Male/female	Patients PS %	Median age	Charlson score	Stage III/IV	Pathological type SCC, AC	Treatment (dose/mg/m <sup>2</sup> ) schedule	Objective response (%)	1-Year Overall Survival (%)
Abe 2011	276 193/83	>70 yo PS 0-1 = 100%	76	ND	85/191	SCC 72 AC 176	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/22 D vs Docetaxel 20 mg/m <sup>2</sup> + Cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/22 D	31/16 (27) 45/17 (38)	77/34 (58) 74/38 (54)
Quint 2010	451 333/118	>70 yo PS 0-1 = 73%	77	1-2: 324 >2: 102	88/363	SCC 151 AC 229	Docetaxel 1150 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D vs Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15 + Carboplatin AUC6 D1/24 D	23/21 (11) 61/210 (29)	61/226 (26) 101/225 (45)
Karamanis 2010	94 82/12	>70 yo PS 0-1 = 83%	76 (70-82)	CBS-G gr. 3/4, 0: 20/65 35 >1: 21	20/65	SCC34 AC 35	Docetaxel 1200 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D vs Gemcitabine 900 mg/m <sup>2</sup> + Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D	5/65 (11) 13/49 (26)	23/65 (35) 32/49 (65)
Kang 2009	83 62/21	>70 yo or PS2	72	ND	14/69	SCC 16 AC 43	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> D1/21 D vs Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21 D	11/42 (26) 8/31 (26)	16/42 (38) 11/41 (27)
Halsworth 2007	345 213/132	>65 yo or PS2	74 (45-81)	ND	87/258	SCC 67 AC 132	Docetaxel 36 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/24 D vs Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> + Gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/22 D	22/30 (13) 32/32 (18)	43/71 (25) 43/174 (25)
Sedehin 2005	119	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 85%	ND	ND	ND	ND	Gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D 15/24 D vs Gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatin D1 D8 D15 (AUC 5/24 D)	ND	23/57 (44) 25/61 (41)
Lillemor 2005	155 106/49	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 82%	ND	ND	ND	ND	Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> D1 vs Paclitaxel 35 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21 D	16/78 (20) 28/77 (36)	24/78 (31) 27/77 (35)
Comella 2004	264 236/28	>70 yo PS 0-1 = 65%	73	1-2: 161 >2: 16	93/171	SCC 127 AC 71	Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/24 D vs Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/24 D vs Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + Vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D vs Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D	11/68 (16) 7/63 (11) 13/68 (19) 18/65 (28)	17/68 (25) 13/63 (21) 18/68 (26) 25/65 (38)
Table 1 (Continued)									
	Number Male/female	Patients PS %	Median age	Charlson score	Stage III/IV	Pathological type SCC, AC	Treatment (dose/mg/m <sup>2</sup> ) schedule	Objective response (%)	1-Year Overall Survival (%)
Giddin 2003	694 581/117	>70 yo PS 0-1 = 80%	74	1-2: 305 >2: 383	206/489	SCC 315 AC 235	Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D vs Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D vs Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> + Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D	43/23 (18) 37/23 (16) 49/22 (22)	89/233 (38) 65/233 (28) 78/232 (34)
Franci 2001	120 68/68	>70 yo PS 0-1 = 73%	74 (70-83)	1-2: 69 >2: 22	69/120	SCC 57 AC 47	Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D vs Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> + Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D	9/60 (15) 13/60 (22)	8/60 (13) 18/60 (30)

SCC: squamous cell carcinoma, AC: adenocarcinoma.

**Overall survival:**

- Overall effect: no statistically significant difference
- Platinum-based therapy (5 trials): no statistically significant difference
- Non-platinum-based therapy (5 trials): no statistically significant difference
- Docetaxel (5 trials): no statistically significant difference
- Paclitaxel (3 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 0.76; 0.60–0.97; random effect model)

**Response rate:**

- Overall effect: statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.51; 1.22–1.86; p < 0.001; random effect model)
- Platinum-based therapy (4 trials): no statistically significant difference
- Non-platinum-based therapy (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.36, 95% CI: 1.11–1.67; p = 0.003; fixed effect model)
- Docetaxel (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.40; 1.07–1.83; fixed effect model)



- Paclitaxel (3 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy ORR (HR 2.32; 1.71–3.15; fixed effect model)

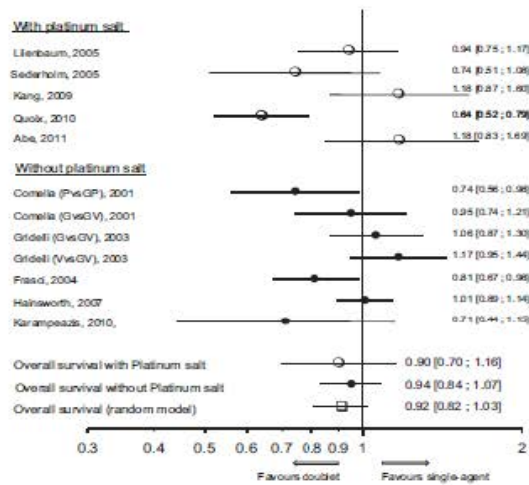


Fig. 2. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing overall survival. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to a higher survival for doublet chemotherapy compared with single agent.

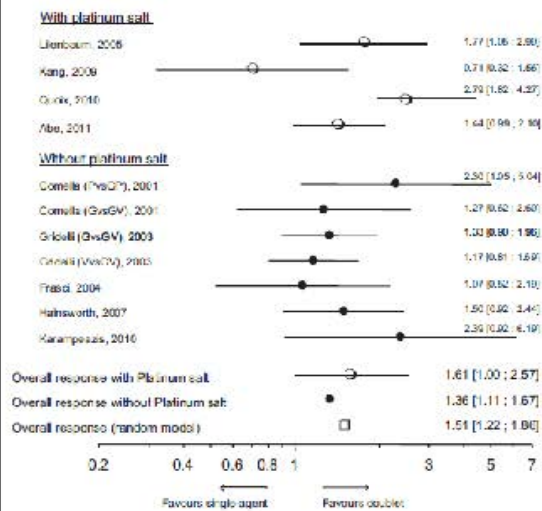


Fig. 3. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing response rate. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to higher response for doublet chemotherapy compared with single agent.

**Toxicity:**

All grade nausea/vomiting was similar for doublets and single agents, whereas neutropenia, thrombocytopenia and anemia were significantly

	<p>more frequent for doublets compared with single agents (HRs 1.26, 1.15–1.39, fixed effect model; 1.75, CI 1.11–2.77 random effect model; 1.33, CI 1.17–1.52 fixed effect model respectively; all p inferior to 0.001).</p> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>Platinum-based doublets represent the gold standard of chemotherapy of NSCLC. Our MA does not firmly confirm the superiority of platinum-based doublets among elderly patients. The great majority of studies used carboplatin, which seems preferable since it is devoid of renal toxicity. The benefit to-risk ratio of doublets in advanced NSCLC might be more favorable than that of single agents, at least for doublets including platinum derivatives and in elderly patients with good performance status. Doublets not including platinum derivatives showed an increased toxicity without improving survival and should therefore be avoided in elderly patients with good performance status.</i></p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med:</b> Keine Information über Therapielinie. Die betrachteten Therapieregime weisen Großteils auf eine Erstlinientherapie hin.</p>
<p><b>Ganguli A et al., 2013 [11].</b></p> <p>The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review.</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>This review assessed QOL outcomes of approved, guideline- supported 2L chemotherapy with docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed in advanced NSCLC.</p> <p>The purpose of this review is to systematically assess the available literature reporting QOL results in clinical trial studies of guideline-supported 2L chemotherapy with docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed for the treatment for advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC  <b>Intervention:</b> Patients were treated with docetaxel, pemetrexed, erlotinib, or gefitinib; Second-line (2L)  <b>Komparator:</b> Nicht spezifiziert  <b>Endpunkte:</b> quality of life (QOL)  <b>Suchzeitraum:</b> 2000 bis 2010  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 28 (nicht berichtet; Range: 31 – 1692) RCT und CCT nur Studien mit mehr als 20 Patienten, auf QOL wurde im Abstract oder Titel hingewiesen  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Checklist for Evaluating QOL Outcomes in Cancer Clinical Trials  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Nicht berichtet</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

- 8 - docetaxel
- 4 - erlotinib
- 11 - gefitinib and
- 1 – pemetrexed

**Table 1** Overview of the key QOL study features

Studies included	N	Study type		Population				Agent	QOL instrument
		Trial phase	Design	Age (median)	Male (%)	PS	Stage IV (%)		
Dancey [16]	204	3	AC	62	65	1	NR	D v. BSC	LCSS, EORTC
Fidias [29]	309	3	AC	65	62	0/1	85	D	LCSS
Gebbia [17]	84	3	AC	62	77	0/1	89	D; D/Gem or V; D/C	EORTC
Gridelli [30]	220	3	AC	63	83	1	86	D	EORTC
Krzakowski [31]	551	3	AC-OL	61	75	0	62	D v. V	FACT-L
Lai [32]	50	2	AC	68	76	1	85	D	LCSS
Park [33]	452	3	AC	58	69	0/1	82	D	EORTC
Paz-Ares [34]	849	3	AC	63	72	1	81	D v. P	FACT-L
Bezjak [18]	731	3	PC	62	65	1	NR	E v. Pbo	EORTC
Wheatley-Price [35]	731	3	PC	62	65	1	NR	E v. Pbo	EORTC
Cappuzzo [36]	889	3	PC	60	73	1	74	E v. Pbo	FACT-L
Perez-Soler [37]	57	2	SA	NR	40	1	84	E	EORTC
Cella [38]	216	2	AC	61	59	1	NR	G	FACT-L
Fukuoka [39]	210	2	AC	61	75	1	78	G	FACT-L
Gelibter [40]	57	NR	SA	62	70	1	92	G	EORTC
Kim [19]	1466	3	AC-OL	61	64	1	53	G v. D	FACT-L
Kris [41]	216	2	AC	61	59	1	85	G	FACT-L
Lee [42]	167	3	AC-OL	57	67	1	86	G v. D	FACT-L
Mu [43]	31	NR	SA	64	58	1	84	G	EORTC
Sekine [44]	489	3	AC-OL	NR	62	1	65	G	FACT-L
Takeda [45]	300	3	SA	63	35	1	82	G	FACT-L
Thatcher [46]	1692	3	PC	62	67	1	47	G v. Pbo	FACT-L
Cufer [47]	141	2	OL	63	69	1	60	G v. D	FACT-L
Hanna [12]	571	3	AC	59	69	0/1	75	P v. D	LCSS

AC, active control; BSC, best supportive care; C, capecitabine; CT, clinical trial; D, docetaxel; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT-L, Function Assessment of Cancer Therapy-Lung; Gem, gemcitabine; CSS, Lung Cancer Symptom Scale; NR, not reported; OL, open-label; P, paclitaxel; PC, placebo control; Pbo, placebo; PS, performance status; QOL, quality of life; SA, single arm; V, vinflunine

Table 2 Summary of QOL-related significant results stratified by therapeutic agent			
Domain/areas	Docetaxel	Gefitinib	Erlotinib
Overall QOL	T	X	X
Domain specific			
Social functioning		X	
Physical functioning		X	X
Emotional functioning		X	X, T
Role functioning	X	X	
Symptoms			
Pain	X, T	X	X, T
Appetite	X, T	X	
Cough	X, T	X	X, T
Dyspnea	X	X	X, T
Fatigue	X	X	X
Vomiting	X, T		
Sore mouth			X
Constipation			X
Analgesic use	X, T		T
Hair loss	T		T
Hemoptysis	X		
Diarrhea	T		
Trial outcome index		T	

No significant results were found for pemetrexed  
*QOL*, quality of life; *T*, significant effects on time to deterioration; *X*, significant results in QOL score

Table 3 Key findings on overall and domain/symptom QOL outcomes			
	Docetaxel	Geftinib	Erlotinib
Overall QOL	NS reported in 5 studies [16, 29-31, 34]	NS reported in 7 studies [38-42, 46, 47] FACT-L and TOI ↑ in FACT-L & TOI was 1.99 and 1.82 times as likely v. D. ( $p = 0.0001$ and $0.0026$ , respectively) [19] ↑ FACT-L & TOI was 1.89 and 2.72 times as likely v. D. ( $p = 0.023$ , $p = 0.002$ , respectively) [44] ↑ in FACT-L/TOI scores (3.7 and 4.3) v. D. ( $p = 0.022$ , $0.001$ , respectively) [44] EORTC: ↑ after 8 weeks ( $p = 0.01$ ), single arm [43]	EORTC ↑ v. Pbo ( $p = 0.04$ ) [18]
Domain or symptomatic QOL	NS reported in 4 studies [16, 30, 31, 34]	NS reported in 7 studies [19, 39-42, 44, 45]	
Pain	↓ v BSC ( $p = 0.005$ ) [16]	Pain ↓ chest, arm, and other ( $p = 0.04$ , $0.03$ , $0.02$ ), single arm [43]	Pain ↓ v. Pbo $p = 0.006$ [18]
Appetite		Appetite ↓ appetite loss ( $p = 0.01$ ), single arm [43]	↓ in patients < 70 v. Pbo ( $p = 0.02$ ) [35]
	↓ D + V/Gem v. D ( $p = 0.05$ ) [17] ↓ in weekly v. tri-weekly D ( $p = 0.03$ ) [32]	Fatigue ↓ ( $p < 0.01$ ), single arm [43]	Score mouth ↑ v. Pbo ( $p < 0.0001$ ) [18]
Vomiting	↑ wD + V or Gem v. D ( $p = 0.05$ ) [17] ↓ in 4 cycles v. 6 cycles of D ( $p < 0.05$ ) [33]	Dyspnea ↓ ( $p < 0.01$ ), single arm [43]	Dyspnea ↓ v. Pbo ( $p = 0.006$ ) [18]
Hemoptysis	↑ wD + V or Gem v. D ( $p = 0.05$ ) [17]	Emotional functioning ↑ ( $p < 0.01$ ), single arm [43]	Diarrhea ↑ v. Pbo ( $p < 0.0001$ ) [18]
Use of analgesics	↑ wD + V or Gem v. D ( $p = 0.05$ ) [17]	Physical functioning ↑ ( $p = 0.01$ ), single arm [43]	Constipation ↓ v. Pbo (0.00) [18]
Fatigue	↓ v. BSC ( $p = 0.006$ ) [16]	Role functioning ↑ ( $p = 0.03$ ), single arm [43]	Hair loss ↑ v. Pbo ( $p < 0.0001$ ) [18]
Role function	↑ in 4 cycles v. 6 cycles of D ( $p < 0.05$ ) [33]	Social functioning ↑ ( $p = 0.01$ ), single arm [43]	Emotional functioning ↑ v. Pbo ( $p = 0.04$ ) [18]
Dyspnea	↓ in 4 cycles v. 6 cycles of D ( $p < 0.05$ ) [33]	Symptom score ↑ LCS (FACT-L) score v. Pbo ( $p = 0.019$ ) [46]	Physical functioning ↑ v. Pbo ( $p = 0.006$ ) [18]
Score mouth	↓ in 4 cycles v. 6 cycles of D ( $p < 0.05$ ) [33]	Cough ↓ ( $p < 0.01$ ), single arm [43]	Cough ↓ v. Pbo ( $p = 0.006$ ) [18] ↓ in pts < 70 v. Pbo ( $p = 0.01$ ) [35]

Penicillated: NS results reported for improvements in average symptom burden index versus docetaxel. No  $p$  values reported for anorexia, fatigue, dyspnea, hemoptysis, pain [12, 48]  
↑ / ↓ increased/decreased QOL; BSC, best supportive care; D, docetaxel; FACT-L, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lang; Gem, gemcitabine; LCS, lung cancer scale; NR, not reported; NS, non-significant; Pbo, placebo; QOL, quality of life; TOI, trial outcome index; Tx, treatment; V, vinorelbine

		Table 4 Time to deterioration in QOL	
		Docetaxel	Erlotinib
	Overall QOL	NS in 3 studies [12, 29, 34] EORTC Less deterioration in mean QOL today (11.2 v. 27) for D 100 mg/m <sup>2</sup> v. BSC at last available assessment (median time to last assessment NR) [16]	NS reported in 2 studies [36, 37]
Domain or symptomatic QOL	Pain	Less deterioration in mean pain score v. BSC (2.3 v. 13.6; $p = 0.006$ ) at last assessment [16] $\downarrow$ ( $p = 0.04$ ) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30]	Pain Median time (months) to deterioration was 2.8 v. 1.9 ( $p = 0.03$ , full sample; 0.01, pts < 70 v. Pbo [18, 35]) E treatment and stable disease after prior therapy were associated with $\uparrow$ time to deterioration [18] Time to pain onset (HR 0.61, $p = 0.008$ ) was sig. $\uparrow$ v. Pbo [36]
	Appetite	$\downarrow$ at 4 and 8 weeks in D + V or Gem versus D ( $p = 0.05$ ) [17]	Pain was significantly reduced at 2 weeks but returned to baseline levels by study closure [37] $\downarrow$ at 2 wks ( $p < 0.05$ ), $\uparrow$ to baseline at last assessment, single arm [37]
	Vomiting	NS at 4 wks, $\uparrow$ at 8 weeks ( $p = 0.05$ ) in D + V or Gem versus D [17]	Use of analgesics
	Hemoptysis	NS at 4 wks, $\uparrow$ at 8 weeks ( $p = 0.05$ ) in D + V or Gem versus D [17]	Time to analgesic use (HR 0.66, $p = 0.02$ ) was significantly $\uparrow$ v. Pbo [36]
	Use of analgesics	NS at 4 wks, $\uparrow$ at 8 weeks ( $p = 0.05$ ) in D + V or Gem versus D [17]	Cough Median time (months) to deterioration was 4.9 v. 3.7 ( $p = 0.04$ ) v. Pbo [18] E treatment and never having smoked were associated with $\uparrow$ time to deterioration [18]
	Hair loss	$\downarrow$ hair loss ( $p = 0.001$ ) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30]	Median time (months) to deterioration was 7.4 v. 3.2 in pts > 70 years v. Pbo ( $p = 0.04$ ) [35]
	Cough	$\downarrow$ cough ( $p = 0.007$ ) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30]	Dyspnea Median time (months) to deterioration dyspnea: 4.7 v. 2.9 ( $p = 0.04$ ) v. Pbo [18] E treatment, PS 0 or 1 and stable disease after prior therapy were associated with $\uparrow$ time to deterioration [18]
	Diarrhea	$\uparrow$ ( $p = 0.01$ ) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30]	Median time (months) to deterioration was 4.6 v. 3.1 in pts < 70 ( $p = 0.04$ ) v. Pbo [35] Emotional functioning $\uparrow$ at 4 weeks ( $p < 0.05$ ), $\downarrow$ to baseline at last assessment, single arm [37]
<p>Gefitinib: Time to worsening of TOI was significantly longer on gefitinib than docetaxel [44]; non-significant results seen in overall QOL, pain, hemoptysis, and hair loss [39-41]</p> <p>Pemetrexed: Time to deterioration NS v. pemetrexed [48]</p> <p><math>\uparrow</math> / <math>\downarrow</math> increased/decreased QOL; BSC, best supportive care; D, docetaxel; E, erlotinib; FACT-L, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; Gem, gemcitabine; HR, hazard ratio; NR, not reported; NS, non-significant; Pbo, placebo; PS, performance status; Pts, patients; QOL, quality of life; SS, statistically significant; TOI, trial outcome index; Tx, treatment; V, vinorelbine; Wks, weeks</p>			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienqualität sehr heterogen</li> </ul> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> Significant improvements in overall QOL with 2L chemotherapy for advanced NSCLC were infrequent. Single-arm studies and those with less toxic regimens more commonly provided statistically significant improvements in QOL outcomes. Methodological heterogeneity impedes cross-study QOL comparisons.</p>	
<b>Jiang J et al., 2011 [12]</b>	<b>1. Fragestellung</b>	<p>Gefitinib versus Docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	
	<b>2. Methodik:</b>	<p>Systematische Literaturrecherche im Jahr 2009 nach RCTs.</p>	
	<b>Population:</b>	<p>Patienten mit einem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die mindestens ein vorheriges Chemotherapie-Regime erhalten haben, positiver Marker für EGFR-Mutation kein Einschlusskriterium</p>	
	<b>Vergleich:</b>	<p>Gefitinib vs. Docetaxel</p>	
	<b>Endpunkte:</b>	<p>OS, PFS, ORR, Lebensqualität und Symptomverbesserung, Nebenwirkungen</p>	

	<p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> Es wurden insgesamt 4 Studien mit 2 257 Patienten eingeschlossen.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS, PFS:</b> keine statistisch signifikanten Unterschiede; keiner statistische Heterogenität</li> <li>• <b>ORR:</b> statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45, p = 0.04), bei signifikanter Heterogenität</li> <li>• <b>Lebensqualität und Symptomverbesserung:</b> statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib hinsichtlich dem FACT-L und dem TOI Fragebogen (RR: 1.55; 95%KI: 1.27-1.88; p = 0.00 / RR: 1.86; 95%KI: 1.43-2.42; p = 0.00), kein Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik</li> <li>• <b>Nebenwirkungen:</b> Stat. signifikant mehr Risiko hinsichtlich Grad 3/4 Neutropenien und Fatigue unter Docetaxel, verglichen mit Gefitinib (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03; p=0.00 / OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70; p=0.00). Gegensätzlich zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel hinsichtlich Grad 3/4 Hautausschlägen (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6.63; p=0.01). Grad 3/4 Erbrechen, Übelkeit und Durchfälle waren vergleichbar zwischen den Gruppen.</li> </ul> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>'Although similar OS and PFS, gefitinib showed an advantage over docetaxel in terms of objective response rate, QoL and tolerability. Therefore, gefitinib is an important and valid treatment option for previously treated advanced non-small-cell lung cancer patients.'</i></p> <p><b>5. Hinweise FB Med:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit der EGFR-Mutation nicht diskutiert</li> <li>• Ergebnisse nicht nach Erst- oder Zweitlinientherapie unterschieden</li> <li>• Acknowledgements: analysis supported by a grant from the scientific research foundation of Huashan Hospital Fudan University</li> <li>• all authors indicated no potential conflicts of interest</li> <li>• heterogeneity calculated and reported</li> <li>• publication bias was not found</li> </ul>
<p>Lee,JK et al., 2014 [15]</p> <p>Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) <i>EGFR</i> who were previously treated for non-small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT <i>EGFR</i>.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)</p> <p><b>Intervention:</b> first-generation EGFR TKI (erlotinib and gefitinib)</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, OR, PFS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Bis 12/2013</p>

analysis

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (1605)  
 Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias assessment (supplement)  
 Heterogenitätsuntersuchungen: I<sup>2</sup>

### 3. Ergebnisdarstellung

Table. Characteristics of the Included Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy

Source	Line of Treatment	Experimental Drugs	Dominant Ethnicity, No. (%)	Age, Median (Range), y	Adeno-carcinoma, No. (%)	EGFR Mutation Analysis	No. of Patients		Follow-up Duration, Median (Range), mo		
							TKI Group	Control Group			
INTEREST, <sup>22,27</sup> 2008 and 2010	Second or later	Gefitinib vs Docetaxel	White 1090 (74.4)	61 (20-84)	830 (56.6)	Direct sequencing	EGFR WT <sup>a</sup> 106	Total <sup>b</sup> 733	123	733	7.6 (NR)
IPASS, <sup>5,28</sup> 2009 and 2011	First	Gefitinib vs paclitaxel + carboplatin	Asian 1214 (99.8)	57 (24-84)	1214 (99.8)	ARMS	EGFR WT <sup>a</sup> 91	Total <sup>b</sup> 609	85	608	17.0 (NR)
ML20322, <sup>29</sup> 2012	First	Erlotinib vs vinorelbine (oral)	Asian (100)	77 (70-90)	73 (64.6)	Direct sequencing	EGFR WT <sup>a</sup> 21	Total <sup>b</sup> 57	15	56	13.0 (NR)
TITAN, <sup>13</sup> 2012	Second	Erlotinib vs docetaxel or pemetrexed	White 362 (85.4)	59 (22-80)	210 (49.5)	Direct sequencing	EGFR WT <sup>a</sup> 75	Total <sup>b</sup> 203	74	221	27.9 vs 24.8 <sup>c</sup> (0.0-50.3)
First-SIGNAL, <sup>20</sup> 2012	First	Gefitinib vs gemcitabine + cisplatin	Asian (100)	57 (19-74)	313 (100)	Direct sequencing	EGFR WT <sup>a</sup> 27	Total <sup>b</sup> 159	27	154	35.0 (19.3-49.4)
TORCH, <sup>14</sup> 2012	First	Erlotinib vs gemcitabine + cisplatin	Non-Asian 736 (96.8)	62 (27-81)	422 (55.5)	Direct sequencing + fragment analysis + MS	EGFR WT <sup>a</sup> 119	Total <sup>b</sup> 380	117	380	24.3 (NR)
KCSG-LU08-01, <sup>31</sup> 2012	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	NR (30-78)	141 (100)	Direct sequencing	EGFR WT <sup>a</sup> 18	Total <sup>b</sup> 71	20	70	15.9 (NR)
CT/06.05, <sup>32</sup> 2013	Second or third	Erlotinib vs pemetrexed	White (NR)	66 (37-86)	257 <sup>d</sup> (77.4)	Direct sequencing	EGFR WT <sup>a</sup> 55*	Total <sup>b</sup> 179	57*	178	29.0 vs 27.3 <sup>c</sup> (NR)
TAILOR, <sup>15</sup> 2013	Second	Erlotinib vs docetaxel	White 217 (99.1)	67 (35-83)	155 (70.8)	Direct sequencing + fragment analysis	EGFR WT <sup>a</sup> 109	Total <sup>b</sup> 112	110	110	33.0 (NR)
DELTA, <sup>23</sup> 2013	Second or third	Erlotinib vs docetaxel	Asian (NR)	67 (31-85)	207 (68.8)	Highly sensitive PCR-based method <sup>43</sup>	EGFR WT <sup>a</sup> 109	Total <sup>b</sup> 150	90	151	(NR)
CTONG-0806, <sup>34</sup> 2013	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	57 (24-78)	151 (96.2)	Direct sequencing	EGFR WT <sup>a</sup> 81	Total <sup>b</sup> 81	76	76	(NR)

Abbreviations: ARMS, amplification-refractory mutation system; EGFR, epidermal growth factor receptor; MS, mass spectrometry; NR, not reported; PCR, polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitors; WT, wild type.  
<sup>a</sup>Numbers used in the analyses of progression-free survival.  
<sup>b</sup>Numbers of randomized patients.  
<sup>c</sup>TKI group vs chemotherapy group.  
<sup>d</sup>Number of nonsquamous histology (number of adenocarcinoma was not available).  
<sup>e</sup>Numbers used in the analyses of time to progression.

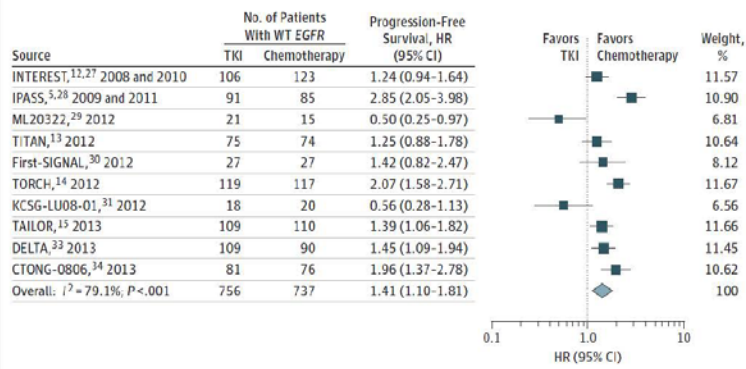
All 11 trials were open-labeled

#### PFS

- significantly longer PFS with chemotherapy than with TKI in the patients with WT *EGFR* (HR, 1.41; 95% CI, 1.10-1.81);
- a significant statistical heterogeneity was noted in this analysis (I<sup>2</sup> = 79.1%)



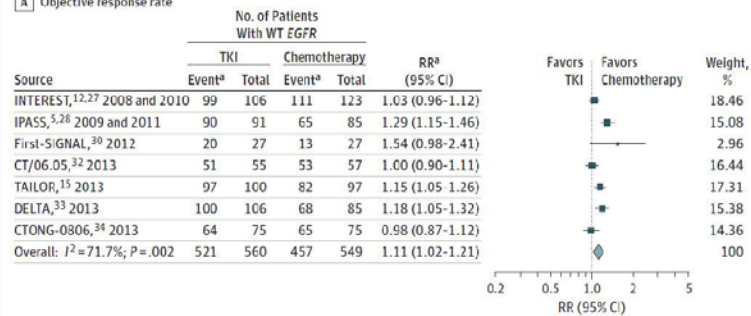
Figure 2. Progression-Free Survival From the 10 Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy



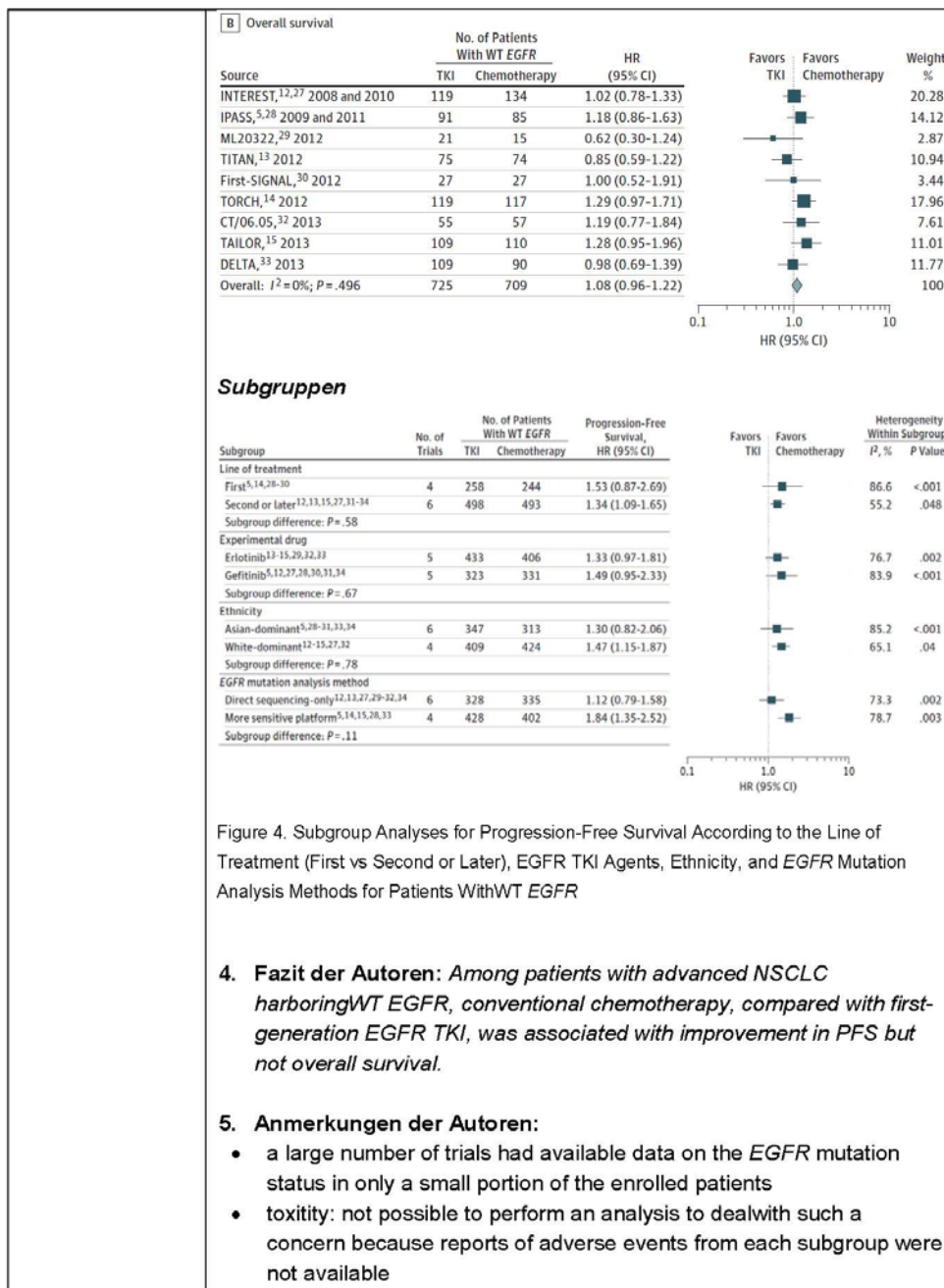
The size of the data markers (squares) corresponds to the weight of the study in the meta-analysis. The treatment effects were calculated with a random-effects model.

**OR:** OR was significantly higher with chemotherapy (92/549, 16.8%) compared with TKI (39/540, 7.2%); RR of nonresponse for TKI, 1.11; 95% CI, 1.02-1.21)

A Objective response rate



**OS:** HR for TKI (1.08; 95% CI, 0.96-1.22)



<p><b>Lee CK et al., 2013 [14].</b> Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We examined the impact of <b>EGFR-tyrosine kinase inhibitors</b> (TKIs) on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations  <b>Intervention:</b> EGFR-TKIs monotherapy, EGFR-TKIs and chemotherapy  <b>Komparator:</b> chemotherapy, placebo, best supportive care  <b>Endpunkt:</b> PFS, OS  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> 2004 bis 2012  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 23 (n=14 570)  <b>Bewertung der Studienqualität der Primärstudien:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Zweitlinientherapie (7 trials)</u></p> <p><b>Overall survival:</b> no statistically significant difference between EGFR-TKI-based therapy and other therapy. Neither for EGFRmut+ patients nor for EGFRmut- patients</p> <p><b>PFS:</b></p> <table border="1" data-bbox="528 1048 1273 1413"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Hazard ratio (95% CI)</th> <th>Hazard ratio (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>EGFRmut<sup>+</sup> (second-line/subsequent therapy)</b></td> </tr> <tr> <td>INTEREST</td> <td>0.16 (0,05 to 0,50)</td> <td rowspan="5"></td> </tr> <tr> <td>KCSG-LU08-01</td> <td>0.30 (0,13 to 0,71)</td> </tr> <tr> <td>TITAN</td> <td>0.71 (0,13 to 3,92)</td> </tr> <tr> <td>V-15-32</td> <td>0.74 (0,22 to 2,47)</td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td><b>0.34 (0.20 to 0.60)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>EGFRmut<sup>-</sup> (second-line/subsequent therapy)</b></td> </tr> <tr> <td>INTEREST</td> <td>1.24 (0,94 to 1,64)</td> <td rowspan="5"></td> </tr> <tr> <td>KCSG-LU08-01</td> <td>0.56 (0,28 to 1,12)</td> </tr> <tr> <td>TAILOR</td> <td>1.45 (1,08 to 1,94)</td> </tr> <tr> <td>TITAN</td> <td>1.25 (0,88 to 1,78)</td> </tr> <tr> <td>V-15-32</td> <td>0.85 (0,34 to 2,14)</td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td><b>1.23 (1.05 to 1.46)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Figure 2.</b> Forest plot of hazard ratios comparing progression-free survival in subgroups of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive (EGFRmut<sup>+</sup>) and EGFR mutation-negative (EGFRmut<sup>-</sup>) patients who received EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) vs control.</p> <p><b>Fazit der Autoren:</b> EGFR-TKIs treatment is associated with 57% and 66% reduction in the risk of disease progression in EGFRmut+ patients in frontline and second-line settings, respectively, but with no benefit in EGFRmut- patients but has no demonstrable impact on OS</p>	Study	Hazard ratio (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	<b>EGFRmut<sup>+</sup> (second-line/subsequent therapy)</b>			INTEREST	0.16 (0,05 to 0,50)		KCSG-LU08-01	0.30 (0,13 to 0,71)	TITAN	0.71 (0,13 to 3,92)	V-15-32	0.74 (0,22 to 2,47)	<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>0.34 (0.20 to 0.60)</b>	<b>EGFRmut<sup>-</sup> (second-line/subsequent therapy)</b>			INTEREST	1.24 (0,94 to 1,64)		KCSG-LU08-01	0.56 (0,28 to 1,12)	TAILOR	1.45 (1,08 to 1,94)	TITAN	1.25 (0,88 to 1,78)	V-15-32	0.85 (0,34 to 2,14)	<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>1.23 (1.05 to 1.46)</b>
Study	Hazard ratio (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)																																
<b>EGFRmut<sup>+</sup> (second-line/subsequent therapy)</b>																																		
INTEREST	0.16 (0,05 to 0,50)																																	
KCSG-LU08-01	0.30 (0,13 to 0,71)																																	
TITAN	0.71 (0,13 to 3,92)																																	
V-15-32	0.74 (0,22 to 2,47)																																	
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>0.34 (0.20 to 0.60)</b>																																	
<b>EGFRmut<sup>-</sup> (second-line/subsequent therapy)</b>																																		
INTEREST	1.24 (0,94 to 1,64)																																	
KCSG-LU08-01	0.56 (0,28 to 1,12)																																	
TAILOR	1.45 (1,08 to 1,94)																																	
TITAN	1.25 (0,88 to 1,78)																																	
V-15-32	0.85 (0,34 to 2,14)																																	
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>1.23 (1.05 to 1.46)</b>																																	
<p><b>Li N et al., 2014 [16].</b> Meta-Analysis of</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We performed this meta-analysis to compare the efficacy and safety of EGFR-TKIs vs. chemotherapy as second-line treatment for pretreated</p>																																	

EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

advanced NSCLC. ... Preplanned subgroup analyses to explore potential effect on PFS, OS based on EGFR mutation status were scheduled.

## 2. Methodik

**Population:** advanced NSCLC (previously treated with platinum compounds)

**Intervention:** EGFR TKI

**Komparator:** standard second-line chemotherapy (docetaxel or PEM)

**Endpunkte:** progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), grade 3–4 toxicities

**Suchzeitraum:** July 2013

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 10/3 825

**Qualitätsbewertung der Studien:** not mentioned

**Heterogenitätsuntersuchungen:** Q statistic and  $I^2$  statistic used, if considered statistically significant, REM used, otherwise FEM

**„Publication bias“:** Egger's test and Begg's funnel plots used

## 3. Ergebnisdarstellung

**Table 1.** Information of trials included in this meta-analysis.

Study/Year	Phase	Country	Therapy	N	Ever smoker		IBB (%)	IV (%)	EGFR M+ (%)	PFS (mo)	OS (mo)	RR (%)	Jadad score
					Male (%)	Female (%)							
SIGN, 2006	II	International	Gefitinib	66	36.9	67.6	39.7	66.3	NR	3.0	7.5	13.2	3
			Doc	73	36.1	67.3	43.8	56.2	NR	3.4	7.1	13.7	
INTEREST, 2008	III	International	Gefitinib	733	36.4	79.6	22.6	33.9	15.6	2.2	7.6	9.1	3
			Doc	733	33.4	79.6	28.8	32.3	14.1	2.7	6.0	7.6	
V15-32, 2008	III	Japan	Gefitinib	245	38.4	71.0	19.2	54.9	NR	2.0	11.5	22.5	3
			Doc	244	38.1	64.3	20.5	61.5	NR	2.0	14.0	12.8	
ISTANA, 2010	III	Korea	Gefitinib	82	32.9	63.4	13.4	86.6	NR	3.3	14.1	26.1	3
			Doc	79	43.0	34.4	17.7	82.3	NR	3.4	12.2	7.6	
TITAN, 2012	III	International	Erlotinib	203	20.6	85.2	20.2	79.8	3.4	1.5	5.3	7.9	3
HCG-LUNG-01, 2012	III	Korea	Doc/Perm	221	27.6	80.1	23.1	76.9	1.8	2.0	5.5	6.2	
			Gefitinib	96	18.3	0	8.1	91.2	23.5	9.0	22.2	58.8	3
TAILOR, 2012	III	Italy	Perm	67	85.3	0	9.9	91.0	23.4	3.0	18.9	22.4	
			Erlotinib	109	29.4	81.7	NR	NR	0	2.4	NR	2.2	3
HORG, 2013	III	Greece	Doc	110	33.6	71.8	NR	NR	0	3.4	NR	13.9	
			Erlotinib	165	18.7	74.7	7.2	92.8	8.1	3.6	8.2	9.0	3
DELTA, 2013	III	Japan	Perm	166	14.9	77.1	11.4	88.6	6.8	3.9	10.1	11.4	
			Erlotinib	150	NR	NR	NR	NR	27.5	2.0	14.8	17.0	3
CTONG0801, 2013	II	China	Doc	151	NR	NR	NR	NR	40.4	3.2	12.7	17.9	
			Gefitinib	81	33.3	59.3	4.9	95.1	0	1.6	NR	13.6	3
			Perm	75	38.2	42.1	13.2	86.8	0	4.8	NR	13.2	

Abbreviations: N, number of patients; IIB, stage IIB; IV, stage IV; EGFR M+, epidermal growth factor receptor mutation-positive; PFS, progression-free survival; mo, month; OS, overall survival; RR, response rate; Doc, docetaxel; Perm, gemtuzumab; NR, no report.

### PFS

- HR 1,03; 95 % KI 0,87 – 1,21; p = 0,73;  $I^2 = 78,7\%$ , p (heterogeneity) = 0,001 - equivalent efficacy
- subgroup analysis
  - HR (second-line chemotherapy for EGFR mutation negative patients) 1,35; 95 % KI 1,09 – 1,66; p = 0,01;  $I^2 = 55,7\%$ , p (heterogeneity) = 0,046 - significantly improved
  - HR (EGFR-TKIs for EGFR mutation positive patients) 0,28; 95 % KI

0,15 – 0,53; p = 0,001; I<sup>2</sup> = 4,1%, p (heterogeneity) = 0,35 - significantly improved

OS, ORR

- results of main and subgroup analyses equal

grade 3–4 toxicities

- EGFR-TKIs: more grade 3–4 rash, less fatigue/asthenia disorder, leukopenia, thrombocytopenia

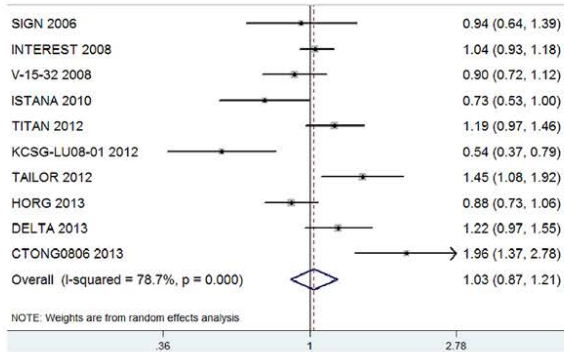


Figure 2. Comparison of PFS between EGFR-TKIs and chemotherapy. doi:10.1371/journal.pone.0102777.g002

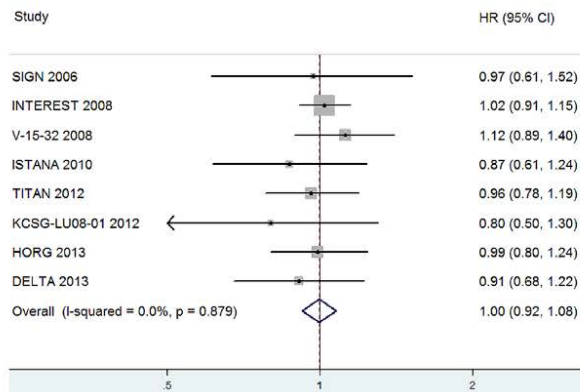


Figure 3. Comparison of OS between EGFR-TKIs and chemotherapy. doi:10.1371/journal.pone.0102777.g003

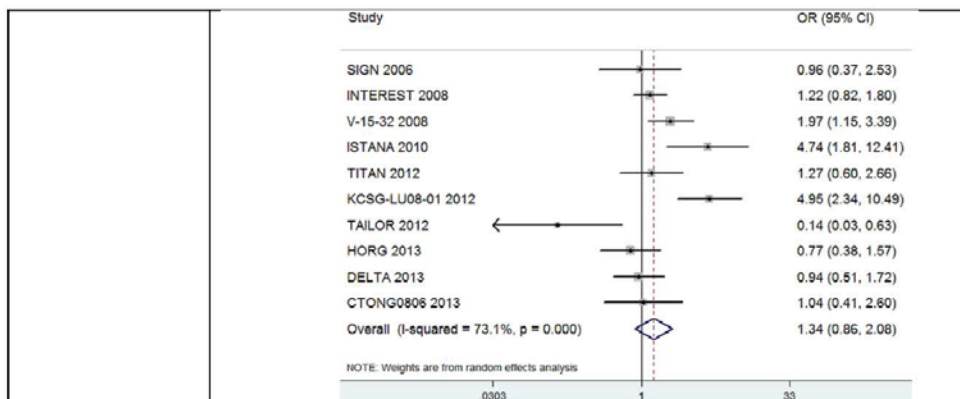


Figure 4. Comparison of ORR between EGFR-TKIs and chemotherapy. doi:10.1371/journal.pone.0102777.g004

4. **Fazit der Autoren:** *Our analysis suggests that chemotherapy in the second-line setting can prolong PFS in EGFR M- patients, whereas it has no impact on OS. EGFR-TKIs seem superior over chemotherapy as second-line therapy for EGFR M+ patients. Our findings support obtaining information on EGFR mutational status before initiation of second-line treatment.*

5. **Hinweise durch FB Med:**

- *no evidence of publication bias exists*

Li X t al., 2014 [17].

Efficacy of combining targeted therapy with pemetrexed or docetaxel as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials

1. **Fragestellung**

To compare the effects of adding targeted agents to standard second-line chemotherapy with a single agent (pemetrexed or docetaxel) in patients with advanced NSCLC

2. **Methodik**

Metaanalyse

**Population:** NSCLC

**Intervention:** combination of targeted therapy and standard second-line chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) (second-line treatment in NSCLC)

**Komparator:** chemotherapy alone or chemotherapy plus placebo

**Endpunkte:**

- Objective response rate and disease control rate: Partial response (PR), complete response (CR), and stable disease (SD),
- progression free

- survival (PFS)
- and overall survival (OS),
- Sicherheit/ Nebenwirkungen

**Suchzeitraum:** 2000 – 12/2013

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 14 (6922)

**Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad-Score: 8 Studien mit hoher Qualität über 2 Punkte), 6 Studien mit niedriger Qualität (bis 2 Punkte)

**Heterogenitätsuntersuchungen:** durchgeführt (vgl. unten): geringe bis mittelgroße Heterogenität

### 3. Ergebnisdarstellung

All patients had a WHO performance status of 0–2 or Karnofsky performance status of 60–100. Median ages ranged from 59 to 65. Most patients were ever smokers. Anti-angiogenesis and anti-EGFR targeted agents were investigated in 11 of the 14 studies.

Table 1. Randomized trials included in this meta-analysis.

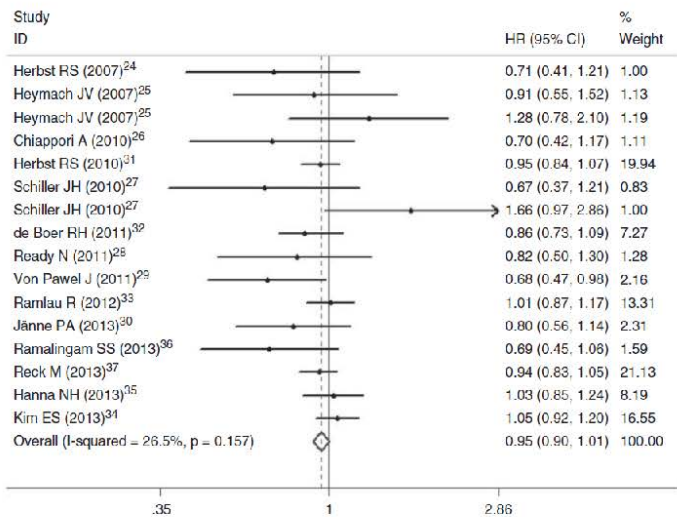
First Author (Year)	Phase	Treatment	No. of patients	Overall Response Rate (%)	Disease Control Rate (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)
Herbst RS (2007) <sup>24</sup>	II	Doc/Pem + Pla	41	12.2	39	3.0	8.6
		Doc/Pem + Bev	40	12.5	52.5	4.8	12.6
Heymach JV (2007) <sup>25</sup>	II	Doc + Pla	41	12	56	3.0	13.4
		Doc + Van100	42	26	83	4.7	13.1
		Doc + Van300	44	18	63	4.3	7.9
Chiappori A (2010) <sup>26</sup>	II	Pem + Pla	80	2.6	46.7	3.0	7.4
		Pem + Enz	80	3.9	49.4	3.0	9.8
Herbst RS (2010) <sup>31</sup>	III	Doc + Pla	697	10	55	3.2	9.9
		Doc + Van	694	17	60	4.0	10.3
Schiller JH (2010) <sup>27</sup>	II	Pem	50	4	36	2.7	7.9
		Pem + Mat800	51	16	33	2.3	12.4
		Pem + Mat1600	47	2	34	2.5	5.9
de Boer RH (2011) <sup>32</sup>	III	Pem + Pla	278	8	46	11.9W	10.5
		Pem + Van	256	19	57	17.6W	9.2
Ready N (2011) <sup>28</sup>	II	Doc + Pla	52	2.1	46.9	7.1W	5.9
		Doc + AT101	53	4.3	52.2	7.5W	7.8
Von Pawel J (2011) <sup>29</sup>	II	Pem	83	10.8	51.8	2.9	7.8
		Pem + Erl	76	17.1	55.3	3.2	11.8
Ramlau R (2012) <sup>33</sup>	III	Doc + Pla	457	8.9	54.2	4.1	10.4
		Doc + AfI	456	23.3	61.9	5.2	10.1
Jänne PA (2013) <sup>30</sup>	II	Doc + Pla	44	0	50	2.1	5.2
		Doc + Sel	43	37	81	5.3	9.4
Ramalingam SS (2013) <sup>36</sup>	III	Doc	127	13	68	3.2	7.4
		Doc + Gan	125	19	75	4.5	9.8
Reck M (2013) <sup>37</sup>	III	Doc + Pla	659	4.9	40.2	2.7	9.1
		Doc + Nin	655	2.9	55.2	3.4	10.1
Hanna NH (2013) <sup>35</sup>	III	Pem + Pla	360	8.3	53.3	3.6	12.8
		Pem + Nin	353	9.1	60.9	4.4	12.2
Kim ES (2013) <sup>34</sup>	III	Doc/Pem	470	6.4	30.6	2.27	7.58
		Doc/Pem + Cet	468	10	37.4	2.79	6.74

Doc = docetaxel; Pem = pemetrexed; Pla = placebo; Bev = bevacizumab; Van = vandetanib; Enz = enzastaurin; Mat = matuzumab; Erl = erlotinib; Cet = cetuximab; AfI = aflibercept; Sel = selumetinib; Gan = ganetespib; Nin = nintedanib; W = weeks.

Table 2. Characteristics of studies in the meta-analysis.

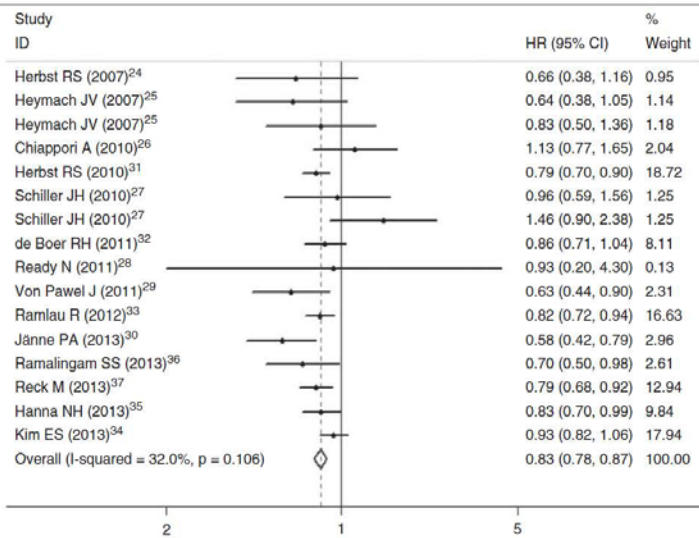
First Author (Year)	Treatment	Targets of Bioagents	Median Age, years	Female Sex (%)	Ever Smokers (%)	Squamous (%)
Herbst RS (2007) <sup>24</sup>	CT		65	39	85.4	0
	CT + bevacizumab	VEGF	63.5	42.5	85	0
Heymach JV (2007) <sup>25</sup>	CT		58	34	90.2	26.8
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	61	50	83.3	28.6
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	66	43	90.9	31.2
Chiappori A (2010) <sup>26</sup>	CT		62.1	32.5	85.9	22.5
	CT + enzastaurin	PKC/PKB	60.7	32.5	85.9	33.8
Herbst RS (2010) <sup>31</sup>	CT		59	32	75	23
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	59	28	77	27
Schiller JH (2010) <sup>27</sup>	CT		61	34	NR	36
	CT + matuzumab	EGFR	62	31	NR	22
	CT + matuzumab	EGFR	63	43	NR	36
de Boer RH (2011) <sup>32</sup>	CT		60	38	81	22
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	60	38	78	21
Ready N (2011) <sup>28</sup>	CT		59.5	25	83	60
	Doc + AT101	Bcl-2 family	58	21	75	53
Von Pawel J (2011) <sup>29</sup>	CT		61	NR	NR	0
	CT + erlotinib	EGFR	64	NR	NR	0
Ramlau R (2012) <sup>33</sup>	CT		59.6	34.4	NR	0
	CT + aflibercept	VEGF	59.6	33.1	NR	0
Jänne PA (2013) <sup>30</sup>	CT		59	53	88	14
	CT + selumetinib	MEK1/MEK2	59.5	52	89	7
Ramalingam SS (2013) <sup>36</sup>	CT		60	44	75	0
	CT + ganetespib	HSP90	60	44	75	0
Reck M (2013) <sup>37</sup>	CT		NR	27.3	76.6	42.2
	CT + nintedanib	VEGFR/PDGFR	NR	27.3	74.8	42.7
Hanna NH (2013) <sup>35</sup>	CT		59	42.2	66.1	0
	CT + nintedanib	VEGFR/PDGFR	60	44.8	69.1	0
Kim ES (2013) <sup>34</sup>	CT		65	40.2	NR	26
	CT + celuximab	EGFR	64	43.4	NR	25

CT = chemotherapy; NR = not reported; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor; EGFR = epidermal growth factor receptor; RET = rearranged during transfection; PKC = protein kinase C; PKB = protein kinase B; PDGFR = platelet derived growth factor receptor; HSP = heat shock protein.



Forest plot of overall survival of patients treated with combination arm versus chemotherapy arm.





Forest plot of progression-free survival of patients treated with combination arm versus chemotherapy arm.

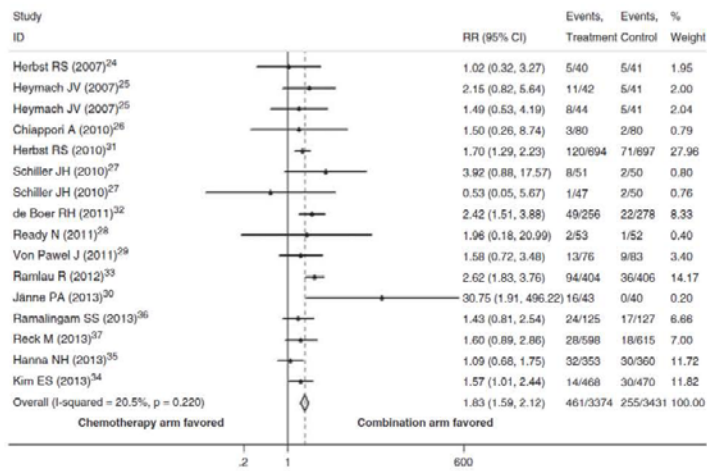


Figure 4. Forest plot of objective response rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.

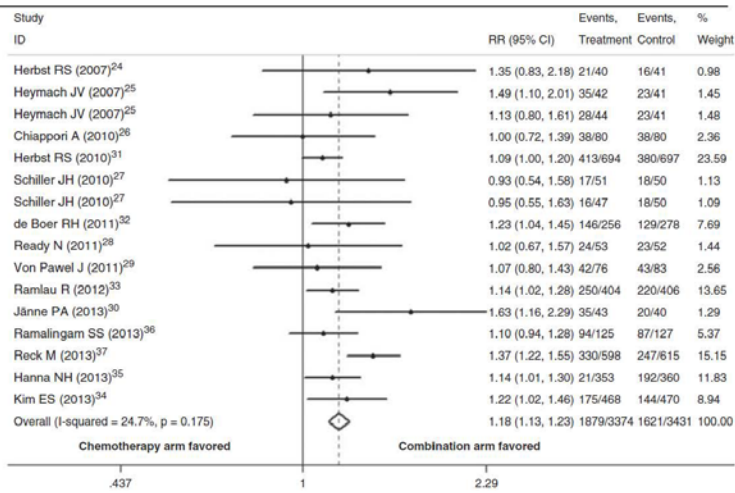
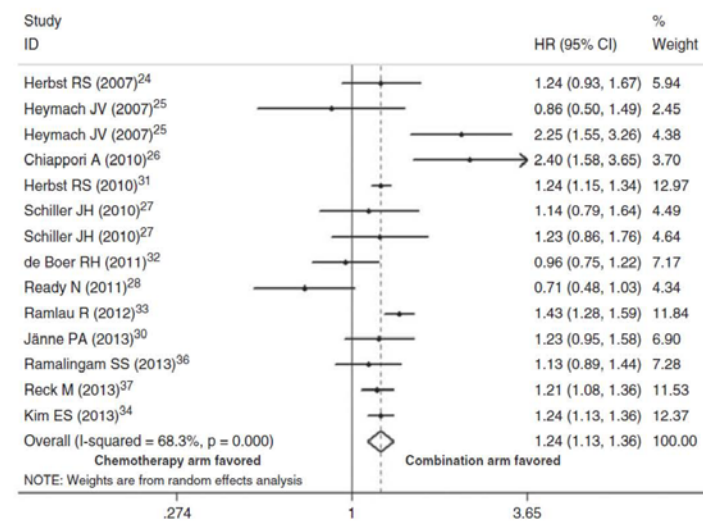


Figure 5. Forest plot of disease control rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.



Forest plot of grade 3 or higher toxicity of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.

Sub-group	PFS		OS
	No. of trials	HR (95% CI)	HR (95% CI)
<b>Phase</b>			
II	7	0.81 (0.65–1.02)	0.85 (0.73–0.99)
III	7	0.83 (0.78–0.88)	0.97 (0.91–1.03)
<b>Chemotherapy</b>			
Docetaxel	8	0.79 (0.74–0.85)	0.96 (0.90–1.03)
Pemetrexed	6	0.92 (0.84–1.00)	0.94 (0.86–1.04)
<b>Targeted agents</b>			
Vandetinib	3	0.80 (0.73–0.89)	0.94 (0.85–1.03)
Nintedanib	2	0.81 (0.72–0.90)	0.96 (0.87–1.07)
<b>Histology</b>			
Squamous	4	0.91 (0.73–1.14)	1.04 (0.91–1.18)
Non-squamous	4	0.83 (0.75–0.91)	0.87 (0.79–0.97)

PFS = Progression free survival, OS = Overall survival, HR = Hazard ratio, CI = Confidence interval

**4. Fazit der Autoren:** *In the second-line treatment of advanced NSCLC, the combination of targeted therapy and chemotherapy significantly increased response rates and progression-free survival, but did not improve overall survival and was more toxic.*

**Pan G et al., 2013 [19].**  
 Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis

**1. Fragestellung**  
 This study aims to assess the efficacy and safety of doublet targeted agents based on erlotinib in patients with advanced NSCLC.

**2. Methodik**  
**Population:** Adult patients with advanced NSCLC. Mindestens 2. Linie  
**Intervention:** doublets (erlotinib plus another targeted drugs)  
**Komparator:** erlotinib  
**Endpunkte:** OS, ORR, DCR (disease control rate), side effects  
**Suchzeitraum:** Bis 11/2012, nur RCTs  
**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 5 (2100 Patienten)  
**Qualitätsbewertung der Studien:** k.A.  
**Heterogenitätsuntersuchungen:** I<sup>2</sup>

### 3. Ergebnisdarstellung

Mean age 63; 1,224 men and 876 women; 118 stage IIIB and 1,180 stage IV; 441 squamous cell cancers, 1,287 adenocarcinomas, and 372 other pathological types.

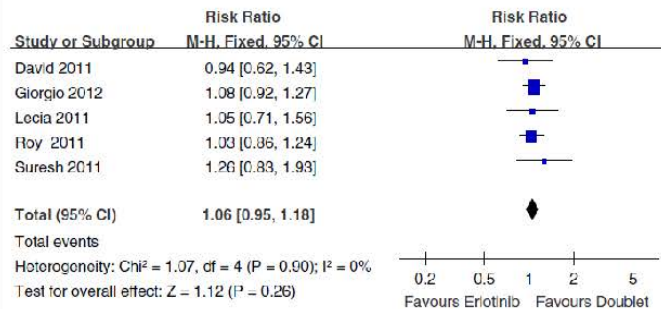
Table 1. Main characteristics of the five studies included in the meta-analysis

	No. of male/ female	Median age (years)	ECOG PS score	Stage IIIB/IV	Histology type SCC, AC	Smoking history (Y/N)	No. of prior chemotherapy regimens	Treatment schedule	Objective response rate	Disease control rate	1-year overall survival rate
David 2011	166 88/78	65	48 (0) 90 (1) 23 (2) 5 (unknown)	ND	SCC 50 Others 116	139/27		Erlotinib (150 mg daily) + sorafenib (400 mg twice daily) vs erlotinib + placebo	9/111	60/111	40/111
Giorgio 2012	908 581/327	61	35/9 (0) 59/1 (1)	74/886	SCC 270 AC 306 Others 184	774/186	68/0 (1) 26/9 (2) 11 (2/3)	Erlotinib (150 mg daily) + sunitinib (37.5 mg daily) vs erlotinib + placebo	5/1480	206/1480	192/1480
Lecia 2011	167 100/67	63	40 (0) 126 (1) 1 (unknown)	19/148	SCC 50 AC 101 Others 16	132/35		Erlotinib (150 mg daily) + nivolumab (360 mg twice daily) vs erlotinib + placebo	8/84	22/84	32/84
Roy 2011	636 341/295	65	25/9 (0) 34/2 (1) 4/3 (2)	ND	SCC 28 AC 477 Others 131	569/67	ND	Erlotinib (150 mg daily) + bevacizumab (15 mg/kg iv) vs erlotinib + placebo	38/319	136/319	134/319
Suresh 2011	171 114/57	62	ND	25/146	SCC 43 AC 87 Others 41	149/22	126 (1) 45 (2)	Erlotinib (150 mg/day daily) + R1507 (9 mg/kg/week or 16 mg/kg every 3 weeks iv) vs erlotinib + placebo	9/114	60/114	48/114

Effects: fixed effect models

#### OS

One-year OS did not significantly improve with doublets compared with single erlotinib (HR 1.06, 95 % CI 0.95–1.18, p=0.26; fixed effect model)



#### ORR

ORR were significantly superior with doublets (HR 1.49, 95%CI 1.13–1.98, p<0.05;

	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th></th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>David 2011</td> <td>0.74</td> <td>[0.28, 1.98]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Giorgio 2012</td> <td>1.55</td> <td>[1.02, 2.35]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lecia 2011</td> <td>1.32</td> <td>[0.48, 3.63]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Roy 2011</td> <td>1.99</td> <td>[1.17, 3.37]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Suresh 2011</td> <td>0.90</td> <td>[0.32, 2.56]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>1.49</td> <td>[1.13, 1.98]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Total events</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 4.05, df = 4 (P = 0.40); I<sup>2</sup> = 1%</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Test for overall effect: Z = 2.78 (P = 0.005)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>DCR (disease control rate)</b> and HR 1.25, 95%CI 1.12–1.39, p&lt;0.05)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th></th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>David 2011</td> <td>1.42</td> <td>[0.97, 2.06]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Giorgio 2012</td> <td>1.23</td> <td>[1.05, 1.44]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lecia 2011</td> <td>1.28</td> <td>[0.73, 2.23]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Roy 2011</td> <td>1.30</td> <td>[1.06, 1.59]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Suresh 2011</td> <td>1.07</td> <td>[0.78, 1.47]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>1.25</td> <td>[1.12, 1.39]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Total events</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 1.53, df = 4 (P = 0.82); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Test for overall effect: Z = 3.98 (P &lt; 0.0001)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Side effects/AEs</b></p> <p>All grades of the most frequent side effects such as rash, anemia, diarrhea, anorexia, and fatigue were similar for two groups (HR 1.25, 95 % CI 0.99–1.58; 0.98, 95 % CI 0.78–1.24; 1.43, 95%CI 0.97–2.11; 1.18, 95%CI 0.84–1.65; 1.23, 95 % CI 0.86–1.77, respectively; random effect model). The grade ≥3 toxicity was not significantly different (HR 1.40, 95 % CI 0.97–2.01; random effect model). Some adverse events (e.g., alopecia, dyspnea, dry skin, hypertension, bleeding complications, stomatitis, interstitial lung disease, and thrombocytopenia) could not be analyzed precisely due to their low incidence.</p> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>The results of this systematic review suggest that patients with advanced NSCLC might benefit from doublet-targeted therapy based on erlotinib compared to erlotinib alone. However, an individual patient data systematic review and meta-analysis are needed to give us a more reliable assessment of the size of benefits and to explore whether doublet therapy may be more or less effective for particular types of patients.</i></p>	Study or Subgroup	Risk Ratio		Risk Ratio		M-H, Fixed, 95% CI		M-H, Fixed, 95% CI		David 2011	0.74	[0.28, 1.98]			Giorgio 2012	1.55	[1.02, 2.35]			Lecia 2011	1.32	[0.48, 3.63]			Roy 2011	1.99	[1.17, 3.37]			Suresh 2011	0.90	[0.32, 2.56]			Total (95% CI)	1.49	[1.13, 1.98]			Total events					Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 4.05, df = 4 (P = 0.40); I <sup>2</sup> = 1%					Test for overall effect: Z = 2.78 (P = 0.005)					Study or Subgroup	Risk Ratio		Risk Ratio		M-H, Fixed, 95% CI		M-H, Fixed, 95% CI		David 2011	1.42	[0.97, 2.06]			Giorgio 2012	1.23	[1.05, 1.44]			Lecia 2011	1.28	[0.73, 2.23]			Roy 2011	1.30	[1.06, 1.59]			Suresh 2011	1.07	[0.78, 1.47]			Total (95% CI)	1.25	[1.12, 1.39]			Total events					Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.53, df = 4 (P = 0.82); I <sup>2</sup> = 0%					Test for overall effect: Z = 3.98 (P < 0.0001)				
Study or Subgroup	Risk Ratio		Risk Ratio																																																																																																										
	M-H, Fixed, 95% CI		M-H, Fixed, 95% CI																																																																																																										
David 2011	0.74	[0.28, 1.98]																																																																																																											
Giorgio 2012	1.55	[1.02, 2.35]																																																																																																											
Lecia 2011	1.32	[0.48, 3.63]																																																																																																											
Roy 2011	1.99	[1.17, 3.37]																																																																																																											
Suresh 2011	0.90	[0.32, 2.56]																																																																																																											
Total (95% CI)	1.49	[1.13, 1.98]																																																																																																											
Total events																																																																																																													
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 4.05, df = 4 (P = 0.40); I <sup>2</sup> = 1%																																																																																																													
Test for overall effect: Z = 2.78 (P = 0.005)																																																																																																													
Study or Subgroup	Risk Ratio		Risk Ratio																																																																																																										
	M-H, Fixed, 95% CI		M-H, Fixed, 95% CI																																																																																																										
David 2011	1.42	[0.97, 2.06]																																																																																																											
Giorgio 2012	1.23	[1.05, 1.44]																																																																																																											
Lecia 2011	1.28	[0.73, 2.23]																																																																																																											
Roy 2011	1.30	[1.06, 1.59]																																																																																																											
Suresh 2011	1.07	[0.78, 1.47]																																																																																																											
Total (95% CI)	1.25	[1.12, 1.39]																																																																																																											
Total events																																																																																																													
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.53, df = 4 (P = 0.82); I <sup>2</sup> = 0%																																																																																																													
Test for overall effect: Z = 3.98 (P < 0.0001)																																																																																																													
<p>Petrelli F et al., 2013 [20]. Platinum rechallenge in patients with</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>This systematic analysis is the first review aiming to assess the clinical efficacy of platinum-doublet re-challenge, by using data pooled from clinical studies that enrolled patients with relapsed NSCLC after the first-</p>																																																																																																												

<p>advanced NSCLC: A pooled analysis</p>	<p>line (platinum-based) failure.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with advanced NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> second-line, platinum-based doublets, containing PEM or TAX agents</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS or PFS and RR</p> <p><b>Studiendesign:</b> prospective clinical trials, minimum of 10 patients</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> between 1998 and 2012</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> Studies published in a language other than English or that included less than 90% of patients pre-treated with platinum-based first-line doublets were excluded.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 11 (n = 607)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Therapielinie:</u></p> <p>Zweitlinie: (n = 364), Drittlinie oder mehr: n = 243 (40 %)</p> <p><u>Studiendesign:</u> 5 phase II trials, 3 prospective series, 1 prospective study, 2 retrospective analysis</p> <p><u>Therapieschemen:</u> Carboplatin/PEM, Carboplatin/Gemcitabin oder PEM, platinbasiert/PEM, Cisplatin/DOC, Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Paclitaxel</p> <p>Time to progression (1<sup>st</sup> line):</p> <p>0,8 – 13,7 month or 21,9 % -78,8 % &gt; 6 month</p> <p><b>Zweitlinientherapie-Studien - Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Response Rate (range) 15 – 40 %</p> <p><u>PFS (range):</u> 3,2 – 6,4 month</p> <p><u>OS (range):</u> 8,5 – 12,5 month</p> <p>Ergebnisdarstellung (gesamt):</p> <p><b>ORR</b></p> <p>with platinum-combinations was 27,5 %, with 22 % in (in all histologies) for patients treated with PEM-based doublets (range: 13,4 % – 34,1 %) and 37,8 % (range: 29,7 % – 46,7 %) for TAX-based doublets (p &lt; 0,0001).</p>
--	--

Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI	Weight (Random)				
	Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value		Relative weight	Relative weight	Std Residual	Std Residual	Std Residual
ardizzone 2012	0,150	0,110	0,201	-9,555	0,000		12,43		-1,28		
metro 2011	0,425	0,322	0,535	-1,337	0,181		11,90		1,09		
arietta 2011	0,304	0,152	0,515	-1,827	0,068		8,73		0,19		
zhang 2010	0,132	0,064	0,252	-4,641	0,000		9,39		-1,31		
kim 2010	0,188	0,087	0,360	-3,234	0,001		8,75		-0,68		
zhang 2009	0,190	0,098	0,336	-3,667	0,000		9,57		-0,69		
yoh 2007	0,367	0,216	0,540	-1,439	0,150		9,78		0,62		
seto 2004	0,320	0,169	0,522	-1,758	0,079		9,07		0,30		
numico 2006	0,406	0,252	0,581	-1,057	0,290		10,05		0,87		
stathopoulos 1999	0,400	0,255	0,565	-1,192	0,233		10,33		0,85		
	0,275	0,196	0,371	-4,305	0,000						

**PFS**

overall median PFS and survival time following second-line therapy were 3,9 (range 2,3 – 6,43) and 8,7 (range 8 – 17,4) months with weighted median PFS/OS of 3,9/8,7 months for PEM- and 5,3/8,5 months for TAXs-doublets (p < 0,0001 for PFS).

**Sensitivity testing:**

The median weighted PFS and OS were 3.9 and 8.7 for second-line trials and 5.8 and 10 months for trials that included patients treated both as second-line and beyond.

According to histology analysis, RR in PEM trials does not seem largely different in squamous (that represent 10–53% of patients) compared to not-squamous subtypes (as reported by Metro e Kim). However a systemstic investigation was not possible for other trials.

**4. Fazit der Autoren:** *With the limitations of small and not randomised trials included, this pooled analysis shows that NSCLC patients who relapsed after a first-line platinum-based chemotherapy obtain a tumour response of 27% from a platinum rechallenge containing PEM or TAXs. Response rate and median PFS appear better with TAXs-than with PEM-doublets.*

**5. Hinweise durch FB Med:**

- no quality assessment of studies
- using a random-effect model, heterogeneity not further mentioned
- inclusion criteria for study design do not match with included studies
- only two thirds had adenocarcinoma
- no significant publication bias detected

Qi, WX et al., 2013 [21]. Overall Survival Benefits for

**1. Fragestellung**

We thus performed a meta-analysis of RCTs to compare the efficacy and safety of combining targeted therapy vs. erlotinib alone as second-line treatment for advanced NSCLC.

<p>Combining Targeted Therapy as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell-Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Data.</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with pathologically confirmed of advanced NSCLC and previously treated</p> <p><b>Intervention:</b> combined targeted therapy</p> <p><b>Komperator:</b> erlotinib alone or erlotinib plus placebo</p> <p><b>Endpunkte:</b> overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), grade 3 or 4 adverse event (AEs)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1980 bis 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (gesamt):</b> 8 / 2 417 prospective phase II and III randomized controlled trials (RCTs)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad score</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> <math>\chi^2</math>-based Q statistic used, considered statistically significant when <math>p</math> (heterogeneity) <math>&lt; 0,05</math> or <math>I^2 &gt; 50\%</math>, if existed, data analyzed by REM (the DerSimonian and Laird method)</p> <p><b>„Publication bias“-Berechnung:</b> Begg and Egger tests: no evidence of publication bias</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Gesamt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• significantly improved OS (HR 0.90, 95%CI: 0.82–0.99, <math>p = 0.024</math>), PFS (HR 0.83, 95%CI: 0.72–0.97, <math>p = 0.018</math>), and ORR (OR 1.35, 95%CI 1.01–1.80, <math>p = 0.04</math>) under combined targeted therapy</li> <li>• More incidence of grade 3 or 4 rash, fatigue and hypertension were observed in combining targeted therapy.</li> </ul> <p><b>Subgruppen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sub-group analysis based on phases of trials, EGFR-status and KRAS-status also showed that there was a tendency to improve PFS and OS in combining targeted therapy, except that PFS for patients with EGFR-mutation or wild type KRAS favored erlotinib monotherapy.</li> <li>• because of a small number of patients with EGFR-status reported in these trials, it should be careful when interpreting these results</li> <li>• only 283 patients with EGFR mutation were included in meta-analysis</li> <li>• more trials still needed to identify molecular biomarkers that are predictive of efficacy</li> </ul> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>With the available evidence, combining targeted therapy seems superior over erlotinib monotherapy as second-line treatment for advanced NSCLC. More studies are still needed to identify patients who will most likely benefit from the appropriate combining targeted therapy.</i></p>
--	---



<p><b>Shi L et al., 2014 [23].</b></p> <p>Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We performed a systematic review and meta-analysis to determine the incidence and the relative risk (RR) associated with the use of gefitinib and erlotinib.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC, assigned to treatment with gefitinib or erlotinib  <b>Intervention:</b> Gefitinib oder Erlotinib  <b>Komparator:</b> Platinbasierte Chemotherapie, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin oder Placebo  <b>Endpunkte:</b> Overall incidence of interstitial lung disease (ILD)  <b>Suchzeitraum:</b> Januar 2000 bis Oktober 2012  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 29 RCTs (15 618), davon 8 in der Zweit- oder Drittlinie  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Score  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Wurden durchgeführt</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>The overall incidence for all-grade ILD events was 1.2% (95% CI, 0.9–1.6%) among patients receiving gefitinib and erlotinib, with a mortality of 22.8% (95% CI, 14.6–31.0%). When stratifying patients for their treatment line, we observed an RR of all-grade ILD events of 1.85 (95% CI, 1.13–3.00) for firstline patients and an RR of 1.36 (95% CI, 0.92–2.00) for non-first line patients. No significant difference was found between the groups stratified by treatment line (P = 0.333).</p> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>Treatment with EGFR TKIs gefitinib and erlotinib is associated with a significant increase in the risk of developing both all-grade and fatal ILD events in advanced NSCLC.</i></p> <p><b>Limits:</b></p> <p>The National Cancer Institute's common toxicity criteria grading system for ILD has its own limitations. No term specific for ILD is listed in NCI CTCAE v2.0 or v3.0. Also, the majority of trials included in this analysis reported ILD events in combined grades (all-grade, or high-grade), we cannot distinguish cases in each grade.</p> <p>ILD is not a single disease, but encompasses many different pathological diseases. There were no uniform diagnostic criteria of ILD in various studies, also, the trials included in the analysis were performed at various centers, and the ability to detect ILD events might vary among these institutions, which could result in a bias of reported incidence rates.</p> <p>The incidence of ILD events showed significant heterogeneity among the included studies. This might reflect differences in trial designs, sample sizes, concomitant chemotherapy, and many other factors among these</p>
---	--

	<p>studies. Despite these differences, the RRs reported by all of these studies showed remarkable homogeneity. In addition, calculation using the random-effects model for overall incidence estimation might minimize the problem.</p> <p>The study might have a potential observation time bias because EGFR TKIs groups might have longer follow-up time than controls owing to the prolonged PFS that is often associated with the use of EGFR TKIs. However, most ILD events did not occur evenly over time, but in the early phase (first 4 weeks) of EGFR TKIs treatment.</p> <p>This is a meta-analysis at the study level, data were abstracted from published clinical trial results, and individual patient information was not available. Therefore, subgroup analyses according to possible risk factors for the development of ILD, including preexisting pulmonary fibrosis, age, performance status, gender, smoking history, lung cancer histology, and the mutational status of EGFR, are not possible in this analysis.</p>
<p><b>Tassinari et al., 2012 [25].</b> Noninferiority Trials in Second-Line Treatments of Nonsmall Cell Lung Cancer. A Systematic Review of Literature With Meta-analysis of Phase III Randomized Clinical Trials.</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> To assess the role of the novel second-line treatments in nonsmall cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patienten mit progredientem NSCLC nach Chemotherapie in der Erstlinie <b>Intervention:</b> Any novel treatment (Chemotherapie oder EGFR-Inhibitor) <b>Komparator:</b> Every 3 weeks docetaxel <b>Endpunkte:</b> One year survival rate (primär); Lebensqualität und Sicherheit (sekundär) <b>Suchzeitraum:</b> Bis Juni 2010 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 Phase III Studien (3 355) <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Nicolucci Score <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Wurde untersucht</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>One year survival rate (primär)</b> The pooled odds ratio for 1-year SR was 0.927 (95% CI = 0.8-1.07, P = 0.313), 0.889 (95% CI = 0.703-1.123, P = 0.323) considering only those trials comparing 3WD versus chemotherapy (pemetrexed or oral topotecan), and 0.953 (95% CI = 0.789-1.151, P = 0.616) considering only those trials comparing 3WD vs gefitinib.</p> <p><b>QoL</b> All the trials reported data about quality of life during the treatment, but only 3 of them reported comparable data that were included in the pooled analysis. The odds ratio for quality of life was 1.623 (95% CI = 1.124-2.343, P = 0.01).</p> <p><b>AEs</b></p>

	<p>All the 4 selected trials reported data about grade III to IV neutropenia, fatigue, nausea, vomiting, and diarrhea. On the whole, a significant advantage of experimental arms was observed for neutropenia (odds ratio = 35.067, 95% CI = 18.541-66.324, <math>P &lt; 0.001</math>), febrile neutropenia (odds ratio = 8.385, 95% CI = 4.525-15.536, <math>P &lt; 0.001</math>), fatigue (odds ratio= 1.507, 95% CI = 1.09-2.084, <math>P= 0.013</math>), and neurotoxicity (odds ratio= 17.827, 95% CI = 3.813-83.352, <math>P &lt; 0.001</math>), whereas a significant advantage of 3WD was observed for hepatic toxicity (odds ratio= 0.068, 95% CI =0.018-0.255, <math>P &lt; 0.001</math>) and skin rash (odds ratio= 0.405, 95% CI = 0.166-0.99, <math>P= 0.047</math>). Considering the trials comparing 3WD vs other chemotherapies, a significant advantage of the experimental arm was observed only for neurotoxicity (odds ratio = 13.967, 95% CI = 1.804-108.15, <math>P= 0.012</math>). In the trials comparing 3WD vs EGFR inhibitors, a significant advantage of the experimental arm was observed for neutropenia (odds ratio = 44.161, 95% CI = 22.576-86.381, <math>P &lt; 0.001</math>), febrile neutropenia (odds ratio= 9.291, 95% CI = 4.895-17.637, <math>P &lt; 0.001</math>), nausea (odds ratio = 2.411, 95% CI = 1.029-5.65, <math>P= 0.043</math>), and fatigue (odds ratio = 2.244, 95% CI = 1.462-3.443, <math>P &lt; 0.001</math>), whereas a significant advantage of 3WD was observed for skin rash (odds ratio = 0.33, 95% CI = 0.121-0.903, <math>P= 0.031</math>).</p> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>All the noninferiority trials demonstrated the noninferiority of pemetrexed, oral topotecan, or gefitinib in 1-year SR (primary end point), but the improvement in overall survival remains modest. The improvement in quality of life and safety (secondary end points) represents the main value of these treatments, whose aim is mainly palliative.</i></p> <p><i>The main information resulting from our analysis remains the equivocal role of the noninferiority trials, essentially aimed at favoring the registration of novel molecules without any definitive evidence of their actual role in improving the main outcomes, as suggested in some interesting warnings recently published in the literature</i></p> <p><b>Limits:</b></p> <p>Although no difference among the various treatment options emerged in the primary analysis, the data relating the well-known role of some clinical and biological factors in predicting the clinical response to the EGFR inhibitors were not analyzed, as their predictive value could not be evaluated in the pooled analysis.</p> <p>The data yielded from the secondary analysis have just a descriptive aim, and they should only be considered as an interesting starting point for further trials.</p> <p>Our pooled analysis reports the data of a literature meta-analysis, which are considerably different and less accurate than those of an individual meta-analysis.</p>
--	---

	<p><b>5. Hinweise der FBMed</b> Nur wenige Studien mit unterschiedlichen Interventionen. Es ist fraglich, ob hier die Anwendung metanalytischer Verfahren wirklich angezeigt war.</p>
<p><b>Tsujino K et al., 2013 [26].</b> Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemo-Radiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer? A Pooled Analysis of the Literature.</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> The purpose of this study was to evaluate whether consolidation chemotherapy (CCT) after concurrent chemo-radiotherapy is beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with locally advanced non-small-cell lung cancer <b>Intervention:</b> Consolidation therapy (CT+) <b>Komparator:</b> No Consolidation therapy (CT-) <b>Endpunkte:</b> Medianes Gesamtüberleben; Toxizität <b>Suchzeitraum:</b> Bis Dezember 2011 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 41 RCTs (3 479) <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A. <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Wurde untersucht</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> There was no statistical difference in pooled mOS between CCT+ (19.0 month; 95% CI, 17.3–21.0) and CCT- (17.9 month; 95% CI, 16.1–19.9). Predicted hazard ratio of CCT+ to CCT- was 0.94 (95% CI, 0.81–1.09; <math>p = 0.40</math>). There were no differences between the two groups with regard to grade 3–5 toxicities in pneumonitis, esophagitis, and neutropenia.</p> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>These models estimated that addition of CCT could not lead to significant survival prolongation or risk reduction in death for LA-NSCLC patients. We could not clarify the impact of chemotherapy doses on survival, because, in most studies, not full-dose but low-dose/fractionated chemotherapy was offered in the concurrent phase.</i></p> <p><b>Limits:</b> Pooled analyses on a publication basis, which included heterogeneous studies with different study designs and various patient populations. The impacts of chemotherapy regimens on survival data remain to be solved.</p>
<p><b>Xiao Y-Y et al., 2013 [29].</b> Chemotherapy</p>	<p><b>1. Fragestellung:</b> to compare the efficacy and toxicity of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI with chemotherapy alone in patients with advanced NSCLC</p>

<p>plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p><b>2. Methodik:</b></p> <p>Systematische Literaturrecherche bis 2011  <b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC (Erst- und Zweitlinientherapie)  <b>Intervention:</b> Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI vs.  <b>Komparator:</b> chemotherapy alone  <b>Endpunkte:</b> PFS (primary endpoint), ORR, OS, toxic effects (secondary endpoints)  <b>Eingeschlossene Studien (Patienten):</b> 6 (3 337)  Gesamt 6 Studien (3337 Patienten). Zweitlinientherapie: 3 Studien (2 052) (jeweils mit 5 Punkten JADAD-Score bewertet)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Scale</p> <p><b>3. Ergebnisse:</b></p> <p>Die Ergebnisse wurden nicht getrennt nach Erst- oder Zweitlinientherapie dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS:</b> A significant difference between between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups (HR 0.83, 95 % CI 0.76–0.90). Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly increased PFS. There was no significant heterogeneity (p= 0.288).</li> <li>• <b>OS:</b> No significant difference between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups with no significant heterogeneity.</li> <li>• <b>ORR:</b> Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly improved the ORR (RR 1.71, 95 % CI1.43–2.05). However, there was significant heterogeneity (p= 0.013).</li> </ul> <p><b>Toxic effects:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The risks of rash, diarrhea, and hypertension were higher in patients receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI than in those receiving chemotherapy alone (OR2.78, 95 % CI 2.37–3.26; OR1.92, 95 % CI1.65–2.24; OR2.90, 95 % CI2.19–3.84, respectively).</li> <li>• The risks of nausea and vomiting were higher in patients receiving chemotherapy alone than in those receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI (OR0.71, 95 % CI0.60–0.83; OR0.75, 95 % CI0.61–0.92, respectively).</li> <li>• The risk of hemorrhage, fatigue, cough, constipation, anorexia and alopecia were comparable between two groups (OR1.27, 95 % CI 0.98–1.56; OR0.95, 95 % CI0.82–1.11; OR1.08, 95 % CI 0.87–1.34; OR0.95, 95 % CI0.78–1.17; OR1.12, 95 % CI 0.95–1.33; OR0.91, 95 % CI0.75–1.11, respectively).</li> </ul> <p><b>Aus der Diskussion:</b> In general, chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI showed an advantage over chemotherapy alone in terms of ORR and PFS, despite the toxicities being comparable, but the</p>
---	---

	<p>clinical benefit and toxicities of the different multitargeted antiangiogenic TKI therapies were not equal. For example, in contrast to other multitargeted antiangiogenic TKI, in the ESCAPE study, the addition of sorafenib to chemotherapy had no clinical benefit, the PFS was 4.6 months in the paclitaxel and carboplatin plus sorafenib group and 5.4 the months in paclitaxel and carboplatin group, <u>and there was increased mortality in the sorafenib arm in patients with squamous histology (HR1.85; 95 % CI 1.22–o 2.81); this study was terminated after interim analysis.</u></p> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> Therapy consisting of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI was found to have specific advantages over chemotherapy alone in terms of PFS and ORR. The toxicity was comparable between the two therapies. Therefore, chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI may be a safe and valid therapeutic option for patients with advanced NSCLC.'</p>
<p><b>Yang X et al., 2014 [30].</b> The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> Efficacy of (EGFR-TKIs: gefitinib or erlotinib) monotherapy in previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC)</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> advanced NSCLC <b>Intervention:</b> gefitinib or erlotinib <b>Komparator:</b> placebo or BSC <b>Endpunkte:</b> PFS and OS <b>Suchzeitraum:</b> December 2013 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 14/8 970 (3 front-line, 2 second-line, 9 maintenance) <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> scrutinized – no further information <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> <math>\chi^2</math> test, I<sup>2</sup> statistic used, values of 50 % regarded as representing low heterogeneity, FEM with Mantel-Haenszel method used, once the results were homogeneous; otherwise, random-effect model with DerSimonian and Laird method adopted, sensitivity analysis was also conducted to examine the impact of the overall results from this study <b>„Publication bias“:</b> plotting the HRs against their standard errors, Begg-adjusted rank correlation test and Egger regression asymmetry test performed</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> <u>OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR (EGFR-TKIs mono vs. placebo) 0,88, 95 % KI 0,82 – 0,96, I<sup>2</sup> = 50.5% - significantly increased</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit</li> <li>second-line therapy group: HR 0,80; 95 % KI 0,63 – 1,01; <math>I^2 = 74,6\%</math>, <math>p = 0,047</math></li> <li>EGFR-mutation patients: HR 0,987; 95 % KI 0,881 – 1,105; <math>I^2 = 12,8\%</math>, <math>p = 0,330</math></li> </ul> <p><u>PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HR (EGFR-TKIs) 0,71, 95 % KI 0,63 – 0,81, <math>I^2 = 81,2\%</math></li> <li>patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit</li> </ul> <p><u>adverse reactions (EGFR TKIs vs. placebo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diarrhea (OR) 3,635; 95 % KI 2,377 to 5,557</li> <li>rashes (OR) 5,664; 95 % KI 8,869 to 27,665</li> <li>anorexia (OR) 1,555; 95 % KI 1,060 to 2,283</li> <li>anemia (OR) 1,481; 95 % KI 1,114 to 1,969</li> </ul> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>The results show that monotherapy therapy with EGFR-TKIs produce a significant OS and PFS benefit for patients with NSCLC compared with placebo or BSC, especially for the patients who had adenocarcinomas, non-smokers and patients with EGFR gene mutations.</i></p>
<p><b>Zhao N et al., 2014 [31].</b> Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> We sought to evaluate the effectiveness of EGFR-TKI as second-line treatment in EGFR wild-type NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> previously treated advanced NSCLC with wild-type EGFR  <b>Intervention:</b> EGFR TKIs  <b>Komparator:</b> chemotherapy  <b>Endpunkte:</b> progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR)  <b>Suchzeitraum:</b> bis 07/ 2013  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 6/990 (5 phase III)  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad scale  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> <math>\chi^2</math>-based Q test; <math>p &gt; 0,05</math> indicates low heterogeneity; <math>p \leq 0,05</math> reflects high heterogeneity, if significant random-effects model used, if not significant FEM used  <b>„Publication bias“:</b> tested by funnel plot</p>

	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>all studies reached Jadad score of 3</li> </ul> <p><u>PFS (EGFR-TKIs vs. chemotherapy)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HR 1,37; 95 % KI 1,20 – 1,56; <math>p &lt; 0,00001</math> – in the second-/third-line treatment of EGFR wild-type NSCLC, PFS significantly inferior in EGFR-TKI group compared with chemotherapy group</li> <li>gefitinib and erlotinib significantly inferior to chemotherapy</li> <li>erlotinib vs. chemotherapy: HR 1,37; 95 % KI 1,16 – 1,63, <math>p = 0,0003</math></li> <li>gefitinib vs. chemotherapy: HR 1,35; 95 % KI 1,10 – 1,67, <math>p = 0,004</math></li> <li>head-to-head trials: results favored chemotherapy more obviously (HR 1,53; 95 % KI 1,29 – 1,81; <math>p &lt; 0.00001</math>)</li> <li>subgroup trials, which had only subgroup analyses for EGFR wild-type patients: PFS not significantly different (HR 1,16; 95 % KI 0,94 – 1,43; <math>p = 0,17</math>)</li> </ul> <p><u>OS and ORR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>equal results</li> </ul> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> Chemotherapy improves PFS significantly but not OS, compared with EGFR-TKIs as a second-line treatment in advanced NSCLC with wild-type EGFR. Whether EGFR-TKIs should be used in EGFR wild-type patients should be considered carefully.</p>
<p><b>Zhong N et al., 2013 [32].</b> Chemotherapy Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [32]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of chemotherapy plus BSC versus BSC alone on survival of patients with NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> patients with NSCLC (Stage III/IV or advanced) <b>Intervention:</b> chemotherapy and BSC <b>Komparator:</b> BSC alone <b>Endpunkte:</b> OS or treatment-related mortality <b>Suchzeitraum:</b> Nicht angegeben <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 16 RCTs (4 135) <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> The quality of the trials was assessed by pre-defined criteria using Jadad score <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Durchgeführt (Sensitivitätsanalysen)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>



Die folgende Abbildung stellt die Charakteristika der ausgewerteten Studien dar, inklusive der jeweils verglichenen Interventionen und der Bewertung der Studien nach Jadad-Score.

**Table 1.** Design and characteristic of trials included in our meta-analysis.

Source	No. of patients	Sex (male, %)	Mean age, y	Stage of disease	Intervention	Jadad score
H Anderson [17]	300	63.3	64.5	Locally advanced and metastatic NSCLC	Gemcitabine plus BSC; BSC	3
The ELCVIS Group [18]	154	87.0	74.0	IIIB or IV NSCLC	Vinorelbine; BSC	4
RL Woods [19]	188	81.9	61.0	Advanced NSCLC	Cisplatin and vindesine; BSC	2
By Frances A [8,20]	204	67.2	61.0	IIIA, IIIB or IV NSCLC	Docetaxel; BSC	4
M Ranson [21]	157	75.0	64.0	IIIB or IV NSCLC	Paclitaxel Plus BSC; BSC	3
SG Spiro [22]	725	65.5	74.0	Advanced NSCLC	cisplatin-based chemotherapy plus BSC; BSC	4
L Paz-Ares [23]	539	58.1	61.3	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; BSC	4
T Culeanu [24]	663	73.0	60.5	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; placebo plus BSC	5
K Roszkowski [25]	207	81.6	59.3	metastatic or non-resectable localized NSCLC	Docetaxel plus BSC; BSC	2
M Helsing [26]	150	59.0	64.0	Advanced NSCLC	Carboplatin, Etoposide plus BSC; BSC	3
G Cartel [27]	102	73.0	56.6	Stage IV NSCLC	Cisplatin, cyclophosphamide, mitomycin plus BSC; BSC	2
S Kaasa [28]	87	79.3	62.0	Inoperable, extensive NSCLC	Cisplatin, etoposide; symptomatic treatment	3
BR Cellerino [29]	123	96.7	60.5	Advanced NSCLC	Cyclophosphamide, epirubicin, cisplatin, methotrexate, etoposide, and lomustine; BSC	2
PA Ganz [30]	48	89.6	NG	advanced metastatic NSCLC	Cisplatin, vinblastine plus BSC; BSC	2
BE Rapp [31]	137	74.5	NG	Advanced NSCLC	vindesine and cisplatin/cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin; BSC	1
MH Cullen [32]	351	72.4	63	Unresectable NSCLC	Mitomycin, Ifosfamide, cisplatin plus palliative care; palliative care	2

#### Ergebnisse zum Overall Survival:

Von den 16 Studien konnten aus 13 Studien Ergebnisse zum OS ermittelt werden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Chemotherapie plus BSC versus BSC allein (HR, 0.76; 95%CI, 0.69–0.84;  $P < 0.001$ ) bei geringer Heterogenität ( $I^2 = 24\%$ ,  $p = 0.201$ ).

#### Ergebnisse zu Nebenwirkungen/unerwünschten Ereignissen:

Overall, we noted that treatment with chemotherapy plus BSC were associated with significant increase in the risks of neutropenia (RR, 31.01; 95%CI, 10.71–89.75;  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ), leukopenia (RR, 11.49; 95%CI, 3.50–37.69;  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 14\%$ ), anemia (RR, 3.85; 95%CI, 1.58–9.38;  $P = 0.003$ ,  $I^2 = 12\%$ ), infection (RR, 2.10; 95%CI, 1.04–4.25;  $P = 0.04$ ,  $I^2 = 10\%$ ), nausea/vomiting (RR, 3.82; 95%CI, 1.31–11.14;  $P = 0.01$ ,  $I^2 = 47\%$ ), alopecia (RR, 15.84; 95%CI, 1.05–239.49;  $P = 0.005$ ,  $I^2 = 80\%$ ), and ankle swelling (RR, 2.64; 95%CI, 1.61–4.33;  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). No other significant differences were identified between the effects of chemotherapy plus BSC and BSC alone.

**4. Fazit der Autoren:** Chemotherapy plus BSC increased the OS and reduced the 6-month, 12-month, and 2-year mortality of NSCLC patients. Since nearly all the trials in our study included patients with stage III/IV disease or advanced NSCLC, the conclusions should be applicable only to patients with advanced or metastatic NSCLC.

#### Limits:

First, inherent assumptions were made for all meta-analyses, because the

	<p>analyses used pooled data, either published or provided by the individual study; individual patient data or original data were unavailable, which did not allow us to perform more detailed analyses and to obtain more comprehensive results.</p> <p>Second, treatments given in those trials included second generation, third generation, and the fourth generation chemotherapy regimens, which prevented us from exploring the association between the type of chemotherapy and survival outcomes.</p> <p>Third, heterogeneity among the trials is another limitation of our study. We applied a random-effect model that took possible heterogeneity into consideration and performed subgroup analyses based on several important factors to further explore the source of heterogeneity.</p> <p>Fourth, data on progression-free survival were rarely available in these trials; therefore, no conclusions could be drawn.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Suchzeitraum angegeben</li> <li>• Es wird nicht dargestellt, welche Interventionen unter BSC subsummiert waren</li> <li>• Keine Information zu Therapielinie</li> </ul>
<p><b>Jin et al., 2014 [13].</b> Meta-Analysis to Assess the Efficacy and Toxicity of Docetaxel-Based Doublet Compared with Docetaxel Alone for Patients with Advanced NSCLC who Failed First-Line Treatment.</p>	<p>1. Fragestellung The goal of this meta-analysis was to assess the efficacy and toxicity of docetaxel-based doublet compared with docetaxel alone for patients with advanced NSCLC who failed to improve with first-line treatment.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Previously treated patients with locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p><u>Intervention:</u> Docetaxel-based doublet</p> <p><u>Komparator:</u> Single-agent docetaxel</p> <p><u>Endpunkt:</u> Overall survival, progression-free survival (PFS), objective response rate, disease control rate, grade3 or 4 adverse events</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> All randomized trials evaluating the effect of the combined regimen of docetaxel and other drugs were eligible for inclusion. Two investigators independently searched the Pub Med database, Cochrane Controlled Trials Register via the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov. The search was limited to randomized controlled trials or clinical trials. Kein Suchzeitraum angegeben!</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 12 Studien mit 2680</p>

	<p>Patienten. Darunter 1351 mit einer Docetaxel-basierten Kombinationstherapie und 1319 Patienten mit einer Docetaxel Monotherapie.</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> All of the studies were published in peer-reviewed journals. Eight of the 12 included trials were Phase II trials and 4 were large, Phase III, randomized clinical studies. Four of the clinical trials used docetaxel combined with targeted treatment, including vandetanib, selumetinib, and cetuximab; 4 studies used docetaxel combined with anti-metabolic agents, including capecitabine, gemcitabine, and S-1; and the other 4 trials used docetaxel combined with oxaliplatin, carboplatin, and irinotecan. No publication bias was observed.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>ORR and Disease Control Rate:</u> The pooled OR for ORR showed that the docetaxel-based doublet group significantly improved ORR more than the docetaxel monotherapy group (OR: 1.73 [95%CI: 1.37–2.18]; P &lt; 0.01). There was no significant heterogeneity.</p> <p><u>PFS and OS:</u> Only 2 studies reported results for PFS and OS. From the rest of the studies, PFS and OS were estimated from survival curves. There was a statistically significant benefit regarding PFS and OS in the combined regimen (PFS: HR: 0.79; 95%CI: 0.71–0.89; p &lt; 0.01; I<sup>2</sup> = 47% / OS: HR: 0.89; 95%CI: 0.83–0.96; p &lt; 0.01; I<sup>2</sup> = 22%).</p> <p><u>PFS and OS by Drug Type:</u> Docetaxel combined with oxaliplatin, carboplatin and irinotecan: In this cohort, the docetaxel combined regimen had no advantage over docetaxel monotherapy in either PFS or OS.</p> <p><u>Grade 3 and Higher Toxicities:</u> There was a higher incidence of grade 3 or 4 thrombocytopenia (RR: 4.84 [95%CI: 1.98–11.83]; P &lt; 0.01) and diarrhea (RR: 1.82 [95% CI, 1.22–2.73]; P &lt; 0.01) in the docetaxel-based doublet group. There were no differences in grade 3 or 4 anemia, neutropenia, fatigue, nausea, or vomiting between the 2 arms.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>Based on the available evidence, docetaxel-based doublet therapy seems superior to docetaxel monotherapy as a second-line treatment for advanced NSCLC. More studies should focus on combining docetaxel with targeted therapy to identify patients who will most likely benefit from the appropriate combination targeted therapy.</i></p> <p>5. Anmerkungen der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The analysis was based on summary data rather than individual patient data, which tends to overestimate treatment effects.</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Because most of the HRs and 95% CIs for PFS and OS of the included trials were estimated from survival curves (rather than obtained directly from the article), there might be some errors in the results regarding PFS and OS</li> </ul>
<p>Vale et al., 2015 [27] : Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced None Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Assessment of the effect of TKIs as second-line therapy and maintenance therapy after first-line chemotherapy in two systematic reviews and meta-analyses, focusing on patients without EGFR mutations.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> None Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR</p> <p><u>Intervention/ Komparator:</u> For the systematic review of second-line treatment, trials should have compared a TKI (erlotinib or gefitinib) versus chemotherapy after first-line chemotherapy. For maintenance treatment, trials should have compared a TKI (erlotinib or gefitinib) versus no TKI after first-line chemotherapy.</p> <p><u>Endpunkt:</u> PFS (primary endpoint); OS</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Systematic searches<sup>16</sup> were conducted in MedLine, EMBASE, Cochrane CENTRAL, clinical trials registers (PDQ, ClinicalTrials.gov), and relevant conference proceedings. We also searched reference lists of relevant randomized controlled trials (RCTs) and clinical reviews. Keine Zeitangabe!</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> We identified 25 potentially eligible RCTs, of TKIs as secondline treatment (n = 18) and maintenance treatment (n = 7)</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Tyrosine Kinase Inhibitor Versus Chemotherapy in the Second-Line Setting:</u> No trials were judged to be at high risk for any of the domains assessed</li> <li><u>Maintenance TKI Versus No Active Treatment</u> Five trials were judged to be at low risk of bias for allocation concealment, sequence generation, and blinding. One trial was at low risk of bias for all domains except for sequence generation and allocation concealment, which were unclear. No trials were identified as being at high risk of bias.</li> </ul>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

### Tyrosine Kinase Inhibitor Versus Chemotherapy in the Second-Line

#### Setting

Results were based on the 14 remaining eligible trials (4388 patients, 98% of total randomized)

Trials compared TKIs with either docetaxel or pemetrexed chemotherapy and were conducted between 2003 and 2012.

#### **PFS:**

There was strong evidence of an interaction between the effect of TKIs and EGFR mutational status (interaction HR, 2.69; 95% confidence interval [CI], 1.37-5.29;  $P = .004$ ; Figure 2A), with the benefit of treatment of TKIs evident only among patients with EGFR mutations. This was consistent across trials (heterogeneity  $P = .179$ ;  $I^2 = 39\%$ ).

Results for patients with wild type EGFR were available for 9 trials and 1302 patients (30% of the total randomized in all trials). There was evidence of a detriment with TKIs compared with chemotherapy (HR, 1.31; 95% CI, 1.16-1.48;  $P < .0001$ ), with some evidence of variation between the trial results (heterogeneity  $P = .09$ ;  $I^2 = 41\%$ ). However, the effect was fairly similar with a random-effects model (HR, 1.27; 95% CI, 1.08-1.51;  $P = .005$ ).

Twelve trials including 3963 patients reported PFS for all patients, irrespective of EGFR status. Metaregression suggested a decreasing effect of TKIs with increasing proportions of wild type patients ( $P = .014$ ). The treatment effect predicted by the model when 100% of patients had wild type EGFR favors chemotherapy (HR, 1.28; 95% CI, 1.08-1.53;  $P = .005$ ), whereas when 100% of patients had EGFR mutations, the model predicted a benefit of TKIs (HR, 0.45; 95% CI, 0.25-0.80;  $P = .007$ )

No differences in the treatment effects of TKIs versus chemotherapy were observed when trials were subdivided according to chemotherapy used: docetaxel alone, pemetrexed alone, or docetaxel and pemetrexed (test for between-subgroup heterogeneity  $P = .30$ ). There was a difference in the treatment effect according to the TKI used in all randomized patients (test for between-subgroup heterogeneity  $P = .008$ ). However, when the analysis was adjusted to account for substantial heterogeneity within the group of trials using gefitinib ( $P < .0001$ ;  $I^2 = 82\%$ ), there was no longer evidence of this difference between the TKIs (metaregression  $P = .24$ ;  $F$  ratio  $P = .18$ ). Additionally, when the TKI type was taken into account in the metaregression, there was still evidence of a decreasing effect of TKIs with increasing proportions of patients with wild type EGFR ( $P = .043$ ).

#### **OS**

Based on the available data, there was no evidence of an interaction between the effect of TKIs on OS and EGFR mutational status (interaction HR, 1.15; 95% CI, 0.60-2.18;  $P = .68$ ). This relationship appeared consistent across trials (heterogeneity  $P = .37$ ;  $I^2 = 4\%$ ).

	<p><b><u>Maintenance TKI Versus No Active Treatment</u></b>  6 trials were included (2697 randomized patients, 100% of total). Trials were conducted between 2001 and 2009 and compared TKIs with placebo<sup>38,40-43</sup> or observation.</p> <p><b>PFS:</b>  Six trials (2672 patients; 99% of total randomized) reported PFS for all patients irrespective of EGFR mutation status. The metaregression suggested that treatment effect varied according to the proportion of patients with wild type EGFR (P= .11). When 100% of patients had wild type EGFR, the model suggested that there is no difference in PFS with TKIs compared with no active treatment (HR, 0.95; 95% CI, 0.65-1.38; P= .78), whereas when 100% of patients had EGFR mutations, a large benefit of TKIs was indicated (HR, 0.12; 95% CI, 0.02-0.66; P= .015). However, the metaregression was based on only 6 trials and was clearly limited.</p> <p><b>Interaction Between Treatment Effect and Histology in Patients With Wild Type EGFR</b>  There was a significant difference in effect between the 2 subgroups (interaction HR, 1.41; 95% CI, 1.11-1.80; P=0.004) with little suggestion of variation between trials (heterogeneity P=0.347; I<sup>2</sup>, 3.8%). We conducted an exploratory analysis to assess whether the benefit of TKIs in patients with wild type EGFR was related to histological type (adenocarcinoma/squamous cell carcinoma). Data were available for 4 trials and 2129 patients (1430 adenocarcinoma; 699 squamous/other nonadenocarcinoma). Benefits of TKI were observed for patients with squamous (HR, 0.77; 95% CI, 0.64-0.92; P=0.004; I<sup>2</sup>, 0%; heterogeneity P=0.89) and adenocarcinoma (HR, 0.59; 95% CI, 0.52-0.66; P &lt; .0001; I<sup>2</sup>, 79%; heterogeneity P ¼ .002).</p> <p><b>OS:</b>  Three trials reported OS according to mutation status. We found no evidence to suggest a difference in the effect of TKIs in patients with mutations compared with those with wild type disease (interaction HR, 1.40; 95% CI, 0.76-2.57; P = .28). This relationship was similar between the trials (heterogeneity P = .49; I<sup>2</sup>, 0%).</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>There is still uncertainty regarding the best treatment option for the overwhelming majority of advanced NSCLC patients worldwide with wild type EGFR. However, based on these results, TKIs are not an appropriate second-line treatment for patients who are fit to receive chemotherapy, but might offer some scope as maintenance treatment.</i></p>
--	---

## Leitlinien

<p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 [22].</b></p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective second line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)?</p> <p>Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p>
<p>Management of lung cancer.</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2005 - 2012</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>Vgl. Anlage 1 dieser Synopse</p> <p><b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Empfehlung zur gesuchten Indikation</li> <li>• Hintergrundtext (siehe unten) ohne Quellenangaben</li> </ul>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>Second line therapy</b></p> <p>In patients who are PS <math>\leq</math> 2 at the time of progression of their advanced NSCLC, second line treatment with single agent docetaxel, erlotinib or PEM improve survival rates compared to BSC. (LoE 1+)</p> <p>Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. Chest 2009;135(6):1596-609.</p> <p>Second line docetaxel improved time to progression, survival and quality of life. Patient's opioid requirements and weight loss were reduced with docetaxel compared to BSC only. This was clearest in the patients who received 100 mg/m<sup>2</sup> rather than 75 mg/m<sup>2</sup> every three weeks, however the higher dose was associated with more overall toxicity, and is not recommended as standard. (LoE 1+)</p> <p>Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, 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(10):2095-103.</p> <p>Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomised 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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000;18(12):2354-62.</p> <p>Weekly docetaxel is not recommended over three-weekly due to increased</p>

	<p>toxicity. (LoE 1+)</p> <p>Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Agli LL, Tombesi P, et al. Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer: A critical review of literature. Rev Recent Clin Trials 2009;4(1):27-33.</p> <p>Randomised evidence does not support the use of combination SACT as second line treatment for patients with advanced NSCLC based on an increase in toxicity without any gain in survival. (LoE 1++)</p> <p>Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27(11):1836-43.</p> <p>Second line erlotinib improves overall survival compared to BSC in patients with NSCLC. Median survival was improved with moderate toxicity. The response rate was 8.9% in the erlotinib group and less than 1% in the placebo group (p&lt;0.001); the median duration of the response was 7.9 months and 3.7 months, respectively. Progression-free survival was 2.2 months and 1.8 months, respectively (HR 0.61, adjusted for stratification categories; p&lt;0.001). Overall survival was 6.7 months and 4.7 months, respectively (HR 0.70; p&lt;0.001) in favour of erlotinib. (LoE 1++)</p> <p>Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006;1(9):1042-58.</p> <p>Compared with single agent docetaxel, treatment with PEM resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects in the second-line treatment of patients with advanced predominantly non-squamous cell NSCLC.</p> <p><u>Recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second line systemic anticancer therapy with single agent docetaxel or erlotinib should be considered for patients with performance status 0-2 recurrent NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. (A)</li> <li>• Second line systemic anticancer therapy with pemetrexed should be considered for patients with advanced non-squamous cell NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. (A)</li> </ul>
<p><b>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [2].</b></p> <p>Non-small cell lung cancer stage IV.</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC?</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p>



	<p>bis 2013</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i></li> <li>• <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i></li> <li>• <i>no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline</i></li> <li>• <i>authors have not been remunerated for their contributions</i></li> <li>• <i>Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.</i></li> </ul> <hr/> <p><b>Freitext/Empfehlungen</b></p> <p><u>Recommendations</u></p> <p>...</p> <p>8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used.</p> <p>...</p> <p><u>Discussion and literature</u></p> <p><b>Second-line chemotherapy</b></p> <p>The Alberta Provincial Thoracic Tumour Team recommends therapy with single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single-agent PEM for patients with adenocarcinoma tumour histology in the second-line treatment of advanced NSCLC (recommendation #8). All three agents have been reported to produce similar rates of response and overall survival, therefore the choice of which agent to use will depend on the patient's tumour histology, comorbidities, toxicity from previous treatments, risk for neutropenia, smoking history, and patient convenience and preference.</p>
--	--

TREATMENT ALGORITHM	
<p>Brodowicz T et al., 2012 [5]. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer.</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>It is the aim of the present consensus to summarize minimal quality-oriented requirements for individual patients with NSCLC in its various stages based upon levels of evidence in the light of a rapidly expanding array of individual therapeutic options.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b> evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 12/2009</p> <p><b>LoE/GoR:</b> Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by</p>

	<p>the American Society of Clinical Oncology</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i></li> <li>• <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i></li> <li>• <i>14 author disclosures given, remaining authors have declared no conflicts of interest</i></li> </ul> <hr/> <p><b>Freitext/Empfehlungen</b></p> <p><u>second-line systemic therapy</u></p> <p><b>1 The data from RCTs on second-line therapy are sufficient to recommend either a cytotoxic agent (docetaxel for squamous NSCLC [II,B] or PEM for nonsquamous NSCLC [II,B]) or the EGFR TKI erlotinib [I,B].</b></p> <p>Erläuterung aus dem Diskusstext:</p> <p>[...] Docetaxel had initially been established as a standard in NSCLC. However, pemetrexed showed similar efficacy but a more favorable toxicity profile, as compared with docetaxel in a study originally designed to prove noninferiority. In a post hoc analysis, the benefit achieved by pemetrexed was found to occur in patients with nonsquamous tumors and this subsequently resulting in a limitation change of the pemetrexed label. [...]</p> <p>Shepherd FA, Dancy 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. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(10): 2095–2103.</p> <p>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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(12): 2354–2362.</p> <p>Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2004; 22(9): 1589–1597.</p> <p><b>2 An EGFR TKI should be strongly considered in patients with EGFR-activating mutations in their tumors who have not received it as first-line treatment [II,B]. Sequencing of chemotherapy after EGFR TKIs has not been defined and remains an important open issue.</b></p> <p>Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced nonsmall cell lung cancer: a systematic review. <i>Lung Cancer</i> 2006;51(2): 159–172.</p> <p>Weiss GJ, Rosell R, Fossella F et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> 2007; 18(3): 453–460.</p> <p>Shepherd FA, Dancy 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. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(10): 2095–2103.</p> <p>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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(12): 2354–2362.</p> <p>Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>J</i></p>
--	---

	<p>Clin Oncol 2004; 22(9): 1589–1597.</p> <p>Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008;372(9652): 1809–1818.</p> <p>Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353(2): 123–132.</p> <p>Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet 2005; 366(9496): 1527–1537.</p> <p>Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol 2008; 26(26): 4268–4275.</p> <p>Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr., et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. J Clin Oncol 2003; 21(20): 3798–3807.</p>
<p><b>Socinski et al., 2013 [24].</b></p> <p>Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer.</p>	<p><b>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</b></p> <p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to update the previous edition of the American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines</p> <p>Stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) is a treatable, but not curable, clinical entity in patients given the diagnosis at a time when their performance status (PS) remains good.</p> <hr/> <p><b>1. Methodik</b></p> <p>A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis 12/2011</p> <p><b>LoE</b></p> <p>nicht ausgeführt, lediglich: Documentation and Appraisal Review Tool (DART)</p> <p><b>GoR ACCP Grading System</b></p>

Table 1—Strength of the Recommendations Grading System

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* . 2013 ; 143 ( 5 )( suppl ): 41S-50S .

**Literatursuche:**

Focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included.

**2. Empfehlungen**

**Maintenance Therapy**

3.4.4.1. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based therapy (which does not include pemetrexed), treatment with switch maintenance pemetrexed is suggested (**Grade 2B**) .

3.4.4.2. In patients with stage IV NSCLC, switch maintenance therapy with chemotherapy agents other than pemetrexed has not demonstrated an improvement in overall survival and is not recommended (**Grade 1B**) .

3.4.4.3. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-pemetrexed therapy, continuation pemetrexed maintenance therapy is suggested (**Grade 2B**).

3.4.4.4. In patients with stage IV NSCLC who do not experience disease

	<p>progression after 4 cycles of platinum-based double agent chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib is suggested (<b>Grade 2B</b>).</p> <p>3.5.1.1. In patients with stage IV NSCLC the addition of cetuximab in combination with chemotherapy is suggested not to be used outside of a clinical trial (<b>Grade 2B</b>).</p> <p><b>Second and Third Line Treatment</b></p> <p>4.1.1. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), second-line treatment with erlotinib or docetaxel (or equivalent single-agent such as pemetrexed) is recommended (<b>Grade 1A</b>) .</p> <p>4.1.2. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), third-line treatment with erlotinib improves survival compared with BSC and is recommended (<b>Grade 1B</b>) .</p> <p><i>Remark:</i> No recommendation can be given about the optimal chemotherapeutic strategy in patients with stage IV NSCLC who have received three prior regimens for advanced disease.</p> <p><b>Special Patient Populations and Considerations</b></p> <p>5.1.1. In elderly patients (age &gt; 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended (<b>Grade 1A</b>) .</p> <p><i>Remark:</i> In patients with stage IV NSCLC who are 80 years or over, the benefit of chemotherapy is unclear and should be decided based on individual circumstances.</p> <p>6.2.1. For patients with stage IV NSCLC with a PS of 2 in whom the PS is caused by the cancer itself, double agent chemotherapy is suggested over single agent chemotherapy (<b>Grade 2B</b>) .</p> <p>6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater, it is suggested not to add bevacizumab to chemotherapy outside of a clinical trial (<b>Grade 2B</b>).</p> <p>7.1.1. In patients with stage IV NSCLC early initiation of palliative care is suggested to improve both QOL and duration of survival (<b>Grade 2B</b>).</p>
<p><b>CCO/ Ellis PM et al., 2014 [6].</b></p> <p>Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib</p>	<p>A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p><b>1. Fragestellungen</b></p> <p>1. In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)?</p> <p>2. In patients with advanced NSCLC who have progressed on platinum-</p>

<p>(Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.</p>	<p>based chemotherapy, does subsequent therapy with EGFR inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS? Is there a preferred sequence for second-line therapy with an EGFR inhibitor or chemotherapy?</p> <p>3. In patients with advanced stage IIIB or IV NSCLC who have received initial first-line platinum-based chemotherapy, does maintenance therapy with erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS?</p> <p>4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib?</p> <hr/> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>Recommendation 2</b></p> <p>In patients well enough to consider second-line chemotherapy, an EGFR TKI can be recommended as second- or third-line therapy.</p> <p>There is insufficient evidence to recommend the use of a second EGFR TKI, such as afatinib, in patients whose disease has progressed following chemotherapy and gefitinib or erlotinib, as available data does not demonstrate any improvement in overall survival.</p> <p><i>Qualifying Statements:</i></p> <p>There are data to support the use of an EGFR TKI in patients who have progressed on platinum-based chemotherapy. Erlotinib is known to improve overall survival and quality of life when used as second- or third-line therapy, in comparison to best supportive care. However, available data would suggest that second-line therapy with either chemotherapy or an EGFR TKI results in similar PFS and overall survival. Available evidence would support the use of either erlotinib or gefitinib in this situation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data from a randomized phase II trial suggests improved PFS for dacomitinib versus (vs) erlotinib, but these data require confirmation in a phase III trial.</li> <li>• The Lux Lung 1 study failed to meet its primary outcome of improved overall survival. However, the study showed improved PFS for patients randomized to afatinib and was associated with improvements in lung cancer symptoms.</li> </ul> <p><b>Key Evidence</b></p> <p>Three studies examined an EGFR inhibitor as a second-line treatment against a placebo and best supportive care. One study reported on the use of erlotinib and showed a significant improvement in PFS (p=0.001) and overall survival (p=0.001) . The other two studies evaluated gefitinib, with one study finding significant results for response rate (p&lt;0.0001) and the other for PFS (p=0.002) .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A meta-analysis done on seven second-line studies showed no</li> </ul>
---	---

	<p>improvement with EGFR TKIs vs chemotherapy for progression-free survival (HR, 0.99; 95% CI 0.86-1.12, p=0.67) and overall survival (HR, 1.02; 95% CI, 0.95-1.09, p=0.56)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• One phase II study that compared erlotinib to dacomitinib showed significant results for dacomitinib for response rate (p=0.011) and for PFS (p=0.012).</li> <li>• The Lung Lux 1 study examined the use of afatinib in the third- and fourth-line setting against a placebo. This study showed improved PFS (HR, 0.38; 95% CI, 0.31-0.48, p&lt;0.0001) but no difference in overall survival (HR, 1.08; 95% CI, 0.86-1.35, p=0.74) .</li> </ul> <p><b>Recommendation 3</b></p> <p>An EGFR TKI is recommended as an option for maintenance therapy in patients who have not progressed after four cycles of a platinum-doublet chemotherapy. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib.</p> <p><i>Qualifying Statements</i></p> <p>Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compare these two agents as maintenance therapy. However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the overall survival advantage is modest for both agents.</p> <p>There are competing strategies of maintenance chemotherapy without an EGFR TKI, such as pemetrexed, that are not addressed in this guideline. The recommendation for TKI above should not be taken as excluding these other strategies as reasonable options; as this evidence was not reviewed, no statement can be made for or against these other strategies. The Lung Disease Site Group (DSG) plans to develop a separate guideline on maintenance therapy as soon as possible.</p> <p>This recommendation applies to both EGFR mutation positive and wild-type patients.</p> <p><b>Key Evidence</b></p> <p>Six studies evaluated the use of an EGFR inhibitor in the maintenance setting.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Two of the trials reported a statistically significant survival benefit with erlotinib: one for response rate (p=0.0006) when compared to placebo (47) and one for progression-free survival when combined with bevacizumab against bevacizumab alone (p&lt;0.001) .</li> <li>• One study comparing erlotinib and gemcitabine did not report significance but found a higher response rate with erlotinib (15% vs 7%) and 9.1 months vs 8.3 months for overall survival .</li> <li>• Two trials evaluating gefitinib found a statistically significant benefit for PFS in the maintenance setting, p&lt;0.001 when combined with chemotherapy and against chemotherapy (48) and p&lt;0.0001 compared to a placebo.</li> </ul>
--	---



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Another trial evaluated gefitinib and showed a higher response rate, but this was not significant (p=0.369).</li> </ul> <p><b>Recommendation 4</b></p> <p>The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash. Fatigue was also noted to be more prevalent with EGFR inhibitors. Rarer adverse events include interstitial lung disease (ILD). The newer TKIs (icotinib, dacomitinib and afatinib) were noted to have greater incidence of diarrhea, dermatitis and hepatotoxicity.</p> <p><b>Key Evidence</b></p> <p>Two randomized phase II trials, each involving more than 200 patients randomized to either 250 mg or 500 mg of gefitinib daily, identified that grade 3 or 4 toxicity was higher with the higher dose gefitinib. Interstitial lung disease-type events occurred in only one of the two trials, and only with 500 mg/day gefitinib (1% of patients).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• One study comparing dacomitinib to erlotinib identified a greater predilection to diarrhea, dermatitis and paronychia with dacomitinib.</li> <li>• One study comparing icotinib to gefitinib identified a greater incidence of elevated liver transaminases with gefitinib (12.6% vs 8%).</li> </ul>
<p><b>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2012 [1].</b></p> <p>Non-small cell lung cancer - stage III.</p> <p>Alberta Health Services.</p>	<p><b>1. Fragestellungen</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. What are the recommended treatment options for patients with operable stage III non-small cell lung cancer?</li> <li>2. What are the recommended treatment options with curative intent for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer?</li> <li>3. When is palliation recommended, and what are the recommend Update der Version von 2008</li> </ol> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p><b>Population:</b></p> <p>NSCLC, adult patients over the age of 18 years</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis 2013</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken</p>

	<p>into consideration when formulating the recommendations</p> <p><b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</li> <li>• Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</li> <li>• no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline</li> <li>• authors have not been remunerated for their contributions</li> </ul> <hr/> <p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p><b>Curative Intent Treatment for Inoperable Disease</b></p> <p>6. Combined concurrent chemo-radiation is recommended for inoperable stage III patients with good performance status (ECOG 0-2), minimal weight loss, good pulmonary reserve, and tumour and anatomy conformation permitting radical dose radiation without expected severe normal tissue toxicity.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55Gy in 25 fractions to 66Gy in 33 fractions is the recommended treatment option.</li> </ul> <p>7. For patients with borderline performance status or moderate weight loss (5-10%), concurrent or sequential chemo-radiation or higher dose hypofractionated radiation are options.</p> <p><b>Treatment for T1-3N2 Disease</b></p> <p>8. Concurrent chemo-radiation is recommended for pre-operatively diagnosed N2 disease. Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55 Gy in 25 fractions to 66 Gy in 33 fractions is the recommended treatment option. Additional cycles of chemotherapy can be considered for bulky disease.</p> <p>9. In select patients, neoadjuvant chemoradiotherapy followed by lobectomy can be considered. Pre-operative pathologically diagnosed N2 disease is not recommended to undergo surgical resection alone.</p> <p>10. For patients with N2 disease discovered intra-operatively where complete resection of the lymph nodes and primary tumour is technically possible, completion of the planned lung resection is recommended.</p> <p>11. In patients with N2 disease discovered intra-operatively, platinum-based adjuvant chemotherapy is recommended. Adjuvant radiotherapy can be considered in select patients.</p> <p><b>Palliative Treatment for Inoperable Disease</b></p> <p>12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended.</p> <p>13. Palliative chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1st line: platinum-based doublets</li> <li>• 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed</li> </ul>
--	---

	<p>14. For symptomatic patients with poor performance status (ECOG&gt;2) and/or significant weight loss (usually defined as &gt;10% in previous 3 months), radiotherapy for symptom palliation is recommended. Dose-fractionation schedule options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20Gy in 5 fractions or 30Gy in 10 fractions</li> <li>• Single fractions of radiotherapy less than 10Gy may be appropriate in some clinical circumstances such as poor performance status or patient travel distance.</li> <li>• Split course radiation can also be used in select cases.</li> </ul>
<p>Azzoli et al., 2010 [3]. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer.</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To update its recommendations on the use of chemotherapy for advanced stage non-small-cell lung cancer (NSCLC), ASCO convened an Update Committee of its Treatment of Unresectable NSCLC Guideline Expert Panel. ASCO first published a guideline on this topic in 1997<sup>1</sup> and updated it in 2003.<sup>2</sup> The current version covers treatment with chemotherapy and biologic agents and molecular markers for stage IV NSCLC and reviews literature published from 2002 through May 2009.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>The recommendations in this guideline were developed primarily on the basis of statistically significant improvements in overall survival (OS) documented in prospective RCTs. Treatment strategies demonstrated to improve only progression-free survival (PFS) prompted greater scrutiny regarding issues such as toxicity and quality of life.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2002 bis 07/2008</p> <p><b>GoR, LoE</b></p> <p>Keine Angabe in der zusammenfassenden Darstellung (vgl. Anlage 3)</p> <p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p><b>Second-Line Chemotherapy</b></p> <p><b>Recommendation:</b> Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.</p> <p><b>Comment.</b> In addition to considering optimal regimen, the guideline evaluated data on schedules of administration for second-line therapy, which were available only for docetaxel. These data do not show any differences in efficacy of docetaxel based on schedule. A weekly schedule appears less toxic than a schedule of every 3 weeks, especially for hematologic toxicities.</p> <p>The data on combination biologic therapy as second-line therapy are limited to the combination of bevacizumab and erlotinib. At publication time, there were no published RCTs with positive results for OS using this combination. There are no data available on the optimal duration of second-line therapy.</p>

	<p>Phase III clinical trials of docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed allowed patients to continue chemotherapy, as tolerated, until disease progression.</p> <p><b>Recommendation:</b> The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone.</p> <p><b>Comment.</b> There is a paucity of research on people considered elderly who are receiving second-line therapy. The available evidence shows that benefits and toxicity do not differ by age.</p> <p><b>Third-Line Chemotherapy</b></p> <p><b>Recommendation:</b> When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.</p> <p><b>Comment.</b> This recommendation is based on the registration trial for erlotinib (Recommendation B1). This trial included participants who had received one or two prior regimens, and an analysis of survival showed no significant difference between prior numbers of regimens.</p> <p><b>Recommendation:</b> The data are not sufficient to make a recommendation for or against using a cytotoxic drug as thirdline therapy. These patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care.</p> <p><b>Comment.</b> Only a retrospective analysis was available on this issue. It found survival and response rates decreased with each subsequent regimen. Patients receiving third- and fourth fourthline cytotoxic therapy have infrequent responses, the responses are of short duration, and the toxicities are considerable.</p>
<p><b>Azzoli et al., 2011 [4].</b> American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>An American Society of Clinical Oncology (ASCO) focused update updates a single recommendation (or subset of recommendations) in advance of a regularly scheduled guideline update. This document updates one recommendation of the ASCO Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) regarding switch maintenance chemotherapy.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><i>focused update:</i> zu Azzoli et al. 2010 <b>Suchzeitraum:</b> bis 11/2009</p> <p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p><b>Intervention</b></p> <p>Switch maintenance (alternative therapy administered to patients who</p>

	<p>have undergone first-line therapy for specified number of cycles [usually four to six] and experienced response or achieved stable disease).</p> <p><b>Recommendation</b></p> <p>In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is stable but not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with an alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered. Limitations of these data are such that a break from cytotoxic chemotherapy after a fixed course is also acceptable, with initiation of secondline chemotherapy at disease progression.</p> <p>Zusammenfassung der aktualisierten Empfehlungen (2011): Vgl. Anlage 3 dieser Synopse</p>																					
<p><b>de Marinis F et al., 2011 [8].</b></p> <p>Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines.</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>AIOT (Italian Association of Thoracic Oncology) produces up-to-date, clinical practice guidelines for the management of lung cancer in Italy. Guidelines were developed by answering clinically relevant questions. Here we report only major clinical issues concerning the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Here we report only eight clinical questions regarding the management of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) which have been subsequently updated for this manuscript on December 2010.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2004 bis 2009</p> <p><b>LoE, GoR</b></p> <p><b>Table 1</b> Level of evidence and strength of recommendation.</p> <table border="1" data-bbox="539 1384 1248 1601"> <thead> <tr> <th>Level of evidence</th> <th></th> <th>Strength of recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence from at least one randomized controlled trial</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from at least one controlled study without randomization</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from at least one other type of quasi-experimental study</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Evidence from observational studies</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Evidence from expert committee reports or experts</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p>3.7.1. Recommendations</p> <p>In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Single-agent treatment with docetaxel or pemetrexed (the latter</li> </ul>	Level of evidence		Strength of recommendation	Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A	Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial		IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B	IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study		III	Evidence from observational studies		IV	Evidence from expert committee reports or experts	C
Level of evidence		Strength of recommendation																				
Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A																				
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial																					
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B																				
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study																					
III	Evidence from observational studies																					
IV	Evidence from expert committee reports or experts	C																				

	<p>limited to non-squamous tumours) is recommended. <b>LoE IB, GoR A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In patients with advanced NSCLC, progressing after first-line treatment, combination chemotherapy is not recommended. <b>LoE IA, GoR A</b></li> </ul> <p>3.8.1. Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. (<b>LoE IB, GoR A</b>)</li> <li>In patients with advanced NSCLC, with progressive disease after second-line treatment erlotinib is the drug of choice, if not administered previously, because it is the only approved for use in clinical practice as third-line treatment (<b>LoE IB, GoR A</b>)</li> </ul> <div data-bbox="555 734 1184 1146" data-label="Diagram"> </div> <p>Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).</p>
<p>DGP, 2010 [10]. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Ziel der vorliegenden Leitlinie ist die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinomen durch Optimierung des Einsatzes der derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in einem interdisziplinären Ansatz. Außerdem soll durch die Empfehlung präventiver Maßnahmen die Häufigkeit des Lungenkarzinoms reduziert werden.</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b> systematische Recherche, formale Konsensusprozesse</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 06/2006</p> <p>Der nachfolgende Zeitraum bis zur Veröffentlichung der Leitlinie wurde hinsichtlich relevanter Publikationen von den Arbeitsgruppen beobachtet. Relevante Literatur aus diesem Zeitraum wurde dann in der Leitlinie berücksichtigt, wenn es sich um Studien mit hoher Evidenzstärke (Evidenzgrad 1–2) oder Leitlinien handelte und sich neue Aspekte ergaben.</p>

Krebsgesellschaft  
aft.

**Hinweis:**  
Ablauf der  
Gültigkeit. Die  
LL wird derzeit  
geprüft.

**LoE, GoR:**

Tab. 1 Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF).

Evidenz-grad	Evidenz Therapeutische Studien	Diagnostische Studien	Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad
1a	syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	syst. Review validierende Kohortenstudien	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ethische Aspekte</li> <li>– Patienten-Präferenzen</li> <li>– klin. Relevanz, integr. Outcome</li> <li>– klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation</li> </ul>	A starke Empfehlung
1b	individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		B mittelstarke Empfehlung
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	absolute Spezifität zum Ausschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose		C schwache Empfehlung
2a	systematische Review von Kohortenstudien	syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Studien: Konsistenz, Effektstärke</li> <li>– Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen</li> <li>– Anwendbarkeit</li> </ul>	D fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung
2b	individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		
2c	Outcome-Research-Studie			
3a	syst. Review Fall-Kontroll-Studien	syst. Review von nicht-konsequativen Studien		
3b	individ. Fall-Kontroll-Studie	nicht-konsequitive Studien		
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unschlüssiger Referenzstandard		
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.		

**Sonstige methodische Hinweise:**

- Rechercheende liegt lange zurück (8 Jahre)
- LoE und GoR nicht direkt verknüpft
- Nach Prüfverfahren keine Interessenkonflikte festgestellt
- Keine Angaben zur Notwendigkeit von der Bestimmung von Markern vor Behandlung mit Gefitinib, Erlotinib
- Evidenztabelle(n) (nur online) nicht verfügbar

**Empfehlungen:**

**Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)**

**Empfehlungen**

**Systemtherapie (Zweitlinie und weitere)**

**Konventionelle Chemotherapie**

Bei Erkrankungsprogression nach stattgehabter primärer Chemotherapie kann im Stadium IIIB/IV eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder eine Behandlung mit dem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib eingeleitet werden. Für Docetaxel (ECOG 2, 24 % der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 100%) wurde im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit gezeigt. In einer weiteren Studie mit Non-Inferiority-Design wurde im Vergleich zwischen Docetaxel und Pemetrexed (ECOG 2, 12% der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 91%) Äquieffektivität für Ansprechen und Überleben bei signifikant günstigerem Toxizitätsprofil für Pemetrexed gezeigt. Die Remissionsraten in diesen Studien liegen in der Größenordnung von 5,8% bis 9,1 %. Dennoch findet sich im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit und bestimmter Parameter der Lebensqualität (Schmerz, Husten, Dyspnoe) (**Evidenzgrad 1b**).

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde Docetaxel gegen Vinorelbin

	<p>oder Ifosfamid in der Zweitlinie überprüft. Es konnte kein signifikanter Unterschied im primären Studienziel (mediane Überlebenszeit) gezeigt werden, jedoch fanden sich signifikante Unterschiede in den sekundären Studienzielen (1-Jahres-Überleben und progressionsfreies Überleben). In einer Metaanalyse, die 865 Patienten einschloss, konnte gezeigt werden, dass Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen gegenüber einer wöchentlichen Applikation mit 33–36 mg/m<sup>2</sup> hinsichtlich Überleben und progressionsfreiem Überleben äquieffektiv ist. Die wöchentliche Applikation von Docetaxel weist gegenüber der 3-wöchentlichen signifikante Vorteile hinsichtlich der hämatologischen Toxizitäten (Granulozytopenie und febrile Granulozytopenie) auf (<b>Evidenzgrad 1b</b>).</p> <p>In zwei weiteren Studien wurden Topotecan und Vinflunin im Vergleich zu Docetaxel (Non-Inferiority-Design) untersucht. Für Topotecan 2,3 mg/m<sup>2</sup> (oral) d1–5 alle 3 Wochen konnte Äquieffektivität gegenüber Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (25,1 vs 28,7 %; HR = 1,23, CI 1,06–1,44) sowie der Zeit bis zur Tumorprogression (11 vs. 13 Wo, p = 0,02, HR = 1,2; CI 1,02–1,39) gezeigt werden. Gleichermaßen wurde für Vinflunin (320 mg/m<sup>2</sup>) Äquieffektivität gegenüber Docetaxel für das primäre Studienziel (progressionsfreies Überleben 2,3 vs. 2, 3 Monate) und die sekundären Studienziele gezeigt werden. In beiden Studien liegen keine Subgruppenanalysen für PS 2-Patienten vor. Für beide Substanzen ist allerdings bisher keine formale Zulassung erteilt worden.</p> <p><b>Stellenwert rezeptor- bzw. ligandenspezifischer Therapieansätze</b>  In einer randomisierten Studie (Non-Inferiority-Design) wurde für Gefitinib Äquivalenz im Vergleich zu Docetaxel gezeigt (Hazard Ratio Gesamtüberleben). Im Hinblick auf die Lebensqualität war die Behandlung mit Gefitinib günstiger. Die ergänzenden Daten der I-PASS-Studie haben zur Zulassung von Gefitinib bei Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGF-Rezeptor-Mutation (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien geführt. In einer randomisierten Studie wurde für Erlotinib im Vergleich zu BSC (ECOG 2, 25%; ECOG 3, 9%; platinbasierte Vortherapie, 92%; ≥ 2 Vortherapien, 50%) eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit gezeigt.</p> <p>Prädiktoren für Ansprechen auf Erlotinib, die in einer multivariaten Analyse definiert wurden, waren Nieraucherstatus, d. h. &lt; 100 Zigaretten lebenslang (p &lt; 0,001), Adenokarzinom (p = 0,01) und EGFR Expression (p = 0,03). Die Expression von EGFR hatte keinen Einfluss hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Überleben.</p> <p><b>Empfehlungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (<b>Empfehlungsgrad A</b>). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.</li> <li>• Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien, auch in der Zeitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (<b>Empfehlungsgrad B</b>). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des</li> </ul>
--	--



	<p>Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</li> <li>• Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (<b>Empfehlungsgrad D</b>).</li> </ul>
<p><b>Wauters, 2013 [28].</b> Small cell and non-small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up.</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>This guideline provides recommendations based on current scientific evidence both for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with lung cancer.</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>The KCE guideline is drawn up according to highly codified principles, based on scientific information regularly updated from the international literature. KCE analyses clinical practices in current use on the basis of existing recommendations. This guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. Further details about KCE and the guideline development methodology are available at <a href="https://kce.fgov.be/content/kce-processes">https://kce.fgov.be/content/kce-processes</a>.</p> <p>The present clinical practice guideline (CPG) was developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context. This approach was structured in a formal methodology by the ADAPTE group, an international group of guideline developers and researchers. The ADAPTE methodology generally consists of three major phases (<a href="http://www.adapte.org">www.adapte.org</a>):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Set-up Phase: Outlines the necessary tasks to be completed prior to beginning the adaptation process (e.g., identifying necessary skills and resources).</li> <li>2. Adaptation Phase: Assists guideline developers in moving from selection of a topic to identification of specific clinical questions; searching for and retrieving guidelines; assessing the consistency of the evidence therein, their quality, currency, content and applicability; decision making around adaptation; and preparing the draft adapted guideline.</li> <li>3. Finalization Phase: Guides guideline developers through getting feedback on the document from stakeholders who will be impacted by the guideline, consulting with the source developers of guidelines used in the adaptation process, establishing a process for review and updating of the adapted guideline and the process of creating a final document.</li> </ol> <p>In general, and whenever necessary, included guidelines were updated with more recent evidence.</p> <p>The AGREE II instrument was used to evaluate the methodological quality of the identified CPGs (<a href="http://www.agreetrust.org">www.agreetrust.org</a>). Each of the 5 identified CPGs was scored by two independent researchers (JR and KHH or JR and FH) and</p>

	<p>discussed in case of disagreement. Based on an overall assessment – taking into account the AGREE scores – all 5 high quality CPGs were finally selected. However, only two of these five guidelines cover both lung cancer diagnostic, staging and treatment. Thus, three guidelines were selected for their lung cancer guidelines relating to treatment only.</p> <p>The quality of the systematic reviews was assessed using the Dutch Cochrane checklist (<a href="http://www.cochrane.nl">www.cochrane.nl</a>). Retrieved diagnostic studies were assessed for the risk of bias with the QUADAS-2 tool. For critical appraisal of randomized controlled trials, the Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool was used. Critical appraisal of peer-reviewed articles was performed.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> In order to identify published clinical practice guidelines (CPGs) on lung cancer, OVID Medline, the National Guideline Clearinghouse (<a href="http://guideline.gov">guideline.gov</a>) and Guidelines International Network (<a href="http://www.g-i-n.net">www.g-i-n.net</a>) were searched for both national and international CPGs (Appendix 1.1.1). A test search in OVID Medline for guidelines on lung cancer (2001-2011) revealed more than 1000 hits. It was consequently decided to deploy restrictions on language (English, Dutch, French) and date (2009 – current date). All searches for guidelines were run on 20 February 2012. Based on title and abstract, and after removal of duplicate guidelines, a total of 23 guidelines were retained for full-text evaluation.</p> <p><b>LoE, GoR:</b></p> <p>For therapeutic interventions, the quality of evidence was evaluated using the GRADE methodology. A level of evidence was assigned to the body of evidence supporting each conclusion using the GRADE system (Table 1). GRADE for guidelines was used, meaning that the evidence across all outcomes and across studies for a particular recommendation was assessed. The following quality elements for intervention studies were evaluated: study limitations, inconsistency, indirectness, imprecision and publication bias.</p>
--	---

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system				
Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence		
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies		
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies		
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series		
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect			

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊕⊖) Very low (⊕⊕⊕⊖)

**Empfehlungen:**

- Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment. (SoE: strong / LoE: low)
- It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy. (SoE: strong / LoE: moderate)
- Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients. (SoE: strong / LoE: low)
- The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. (SoE: weak / LoE: very low)

**NCCN, 2015 [18].**

**Empfehlungen:**

**Hinweis aus Leitlinie:**

Patients with pure squamous cell carcinoma do not seem to have ALK rearrangements or sensitizing EGFR mutations; therefore, routine testing is not recommended in these patients.

Quellen:

124. Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2535-2540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896669>.

676. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008;Chapter 10:Unit 10 11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428421>.

677. Lee SY, Kim MJ, Jin G, et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010;5:1734-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881644>.

678. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:1167-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228640>.

However, testing for ALK rearrangements or EGFR mutations can be considered in patients with squamous cell carcinomas who never smoked and those whose histology was determined using small biopsy specimens or mixed histology specimens.

Quellen:

124. Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2535-2540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896669>.

**Recommendations:**

For all histologic subtypes without ALK rearrangements or sensitizing EGFR mutations, docetaxel with (or without) ramucirumab, erlotinib, or gemcitabine are recommended if not already given as subsequent systemic therapy regimens for patients with PS of 0 to 2 who have disease progression during or after first-line therapy. For patients with non-squamous NSCLC but without sensitizing EGFR mutations, pemetrexed is also recommended as subsequent therapy. For the 2015 update, the NCCN Panel added ramucirumab/docetaxel as an additional option for subsequent therapy based on a recent phase 3 randomized trial.<sup>533</sup> The median overall survival was slightly increased

	<p>Pemetrexed (non-squamous only), docetaxel (with or without ramucirumab), gemcitabine, or erlotinib are recommended options for subsequent therapy in patients with advanced NSCLC if these agents have not already been given.<sup>701,711,712</sup> Docetaxel has been proven superior to best supportive care, vinorelbine, or ifosfamide with improved survival and quality of life.<sup>706,707</sup> When compared with docetaxel, pemetrexed has similar median survival but less toxicity.<sup>708</sup> Pemetrexed is recommended in patients with adenocarcinoma or large cell carcinoma (ie, non-squamous NSCLC).<sup>551</sup> Docetaxel is preferred in patients with wild-type EGFR tumors based on 2 randomized trials comparing erlotinib versus docetaxel.<sup>714,715</sup> Proteomic testing can be used to determine whether erlotinib should be used in patients with unknown EGFR status.<sup>716</sup></p>
--	---

### **Primärstudien**

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde eine Suche nach Primärliteratur nicht durchgeführt.

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 11.05.2015**

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2540
2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw	4952
3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw	97911
4	(advanced or metastat* or metastas*or recurren* or relaps*):ti,ab,kw	43783
5	#2 and #3 and #4	2706
6	nsclc*:ti,ab,kw	2990
7	#1 or #5 or #6	4734
8	#7 from 2010 to 2015	1706

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.05.2015

#	Suchfrage	Treffer
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]	33732
2	((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]	38679
3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])	2277556
4	#2 AND #3	38374
5	#1 OR #4	46610
6	squamous[Title/Abstract] AND (lung[Title/Abstract] AND #3)	12729
7	#5 OR #6	
8	((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract] OR recurren*[Title/Abstract]	911146
9	#7 AND #8	22828
10	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])	4096685
11	#9 AND #10	14038
12	(#11) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	613
13	(#11) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))	605
14	#12 OR #13	842
15	(#14) AND ("2010/05/01"[PDAT] : "2015/05/13"[PDAT])	444

**Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.05.2015**

#	Suchfrage	Treffer
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]	33629
2	(((non[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract])	38618
3	((((((tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]	2275318
4	#2 AND #3	38314
5	#1 OR #4	46525
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])	188
7	(#6) AND ("2010/05/01"[PDAT] : "2015/05/12"[PDAT])	101



**Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: SIGN 2014**

<b>KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS</b>	
<b>LEVELS OF EVIDENCE</b>	
1 <sup>++</sup>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 <sup>++</sup>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
<b>GRADES OF RECOMMENDATION</b>	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
<b>A</b>	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
<b>B</b>	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
<b>C</b>	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
<b>D</b>	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>
<b>GOOD PRACTICE POINTS</b>	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

**Anlage 2: Standard Treatment Options for NSCLC aus: National Cancer Institut 2014**

**Table 11. Standard Treatment Options for NSCLC**

[Enlarge](#)

Stage (TNM Staging Criteria)		Standard Treatment Options		
Occult NSCLC		<a href="#">Surgery</a>		
Stage 0 NSCLC		<a href="#">Surgery</a> <a href="#">Endobronchial therapies</a>		
Stages IA and IB NSCLC		<a href="#">Surgery</a> <a href="#">Radiation therapy</a>		
Stages IIA and IIB NSCLC		<a href="#">Surgery</a> <a href="#">Neoadjuvant chemotherapy</a> <a href="#">Adjuvant chemotherapy</a> <a href="#">Radiation therapy</a>		
Stage IIIA NSCLC	Resected or resectable disease	<a href="#">Surgery</a> <a href="#">Neoadjuvant therapy</a> <a href="#">Adjuvant therapy</a>		
		Unresectable disease	<a href="#">Radiation therapy</a> <a href="#">Chemoradiation therapy</a>	
			Superior sulcus tumors	<a href="#">Radiation therapy alone</a> <a href="#">Radiation therapy and surgery</a> <a href="#">Concurrent chemotherapy with radiation therapy and surgery</a> <a href="#">Surgery alone (for selected patients)</a>
	Tumors that invade the chest wall	<a href="#">Surgery</a> <a href="#">Surgery and radiation therapy</a> <a href="#">Radiation therapy alone</a> <a href="#">Chemotherapy combined with radiation therapy and/or surgery</a>		
		Stage IIIB NSCLC		
		Stage IV NSCLC		
		Sequential or concurrent chemotherapy and radiation therapy		
	Chemotherapy followed by surgery (for selected patients)			
	Radiation therapy alone			
	Cytotoxic combination chemotherapy (first line)			
	Combination chemotherapy with bevacizumab or cetuximab			
	EGFR tyrosine kinase inhibitors (first line)			
EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations				

Stage (TNM Staging Criteria)	Standard Treatment Options
	<u>Maintenance therapy following first-line chemotherapy</u>
	<u>Endobronchial laser therapy and/or brachytherapy (for obstructing lesions)</u>
	<u>External-beam radiation therapy (primarily for palliation of local symptomatic tumor growth)</u>
Recurrent NSCLC	<u>Radiation therapy (for palliation)</u>
	<u>Chemotherapy or kinase inhibitors alone</u>
	<u>EGFR inhibitors in patients with/without EGFR mutations</u>
	<u>EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations</u>
	<u>Surgical resection of isolated cerebral metastasis (for highly selected patients)</u>
	<u>Laser therapy or interstitial radiation therapy (for endobronchial lesions)</u>
	<u>Stereotactic radiation surgery (for highly selected patients)</u>

### Anlage 3: Summary of Recommendations aus: *Azzoli et. al 2011*

Table 1. Summary of Recommendations	
Recommendation	Summary
<b>A. First-line chemotherapy</b>	
A1	Evidence supports use of chemotherapy in patients with stage IV* NSCLC with ECOG/Zubrod performance status of 0, 1, possibly 2
A2	In patients with performance status of 0 or 1, evidence supports using combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy; platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate and marginally superior in OS; nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy; recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy
A3	Available data support use of single-agent chemotherapy in patients with performance status of 2; data are insufficient to make recommendation for or against using combination of two cytotoxic drugs in patients with performance status of 2
A4	Evidence does not support selection of specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone
A5	Choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable; drugs that may be combined with platinum include third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine; evidence suggests cisplatin combinations result in higher response rates than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents; carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia
A6	In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is <b>stable but not responding to treatment</b> ; two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles; <b>for patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered; limitations of this data are such that break from cytotoxic chemotherapy after fixed course is also acceptable, with initiation of second-line chemotherapy at disease progression</b>
A7	In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy; in unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy; first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating <i>EGFR</i> mutations; if <i>EGFR</i> mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred (see A2)
A8	On basis of results of one large phase III RCT, update committee recommends addition of bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks) to carboplatin/paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG performance status > 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension; bevacizumab may be continued as tolerated until disease progression
A9	On basis of results of one large phase III RCT, clinicians may consider addition of cetuximab to cisplatin/vinorelbine in first-line therapy in patients with EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry; cetuximab may be continued as tolerated until disease progression
<b>B. Second-line chemotherapy</b>	
B1	Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy
B2	Evidence does not support selection of specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone
<b>C. Third-line chemotherapy</b>	
C1	When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with performance status of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib
C2	Data are not sufficient to make recommendation for or against using cytotoxic drug as third-line therapy; these patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care
<b>D. Molecular analysis</b>	
D1	Evidence is insufficient to recommend routine use of molecular markers to select systemic treatment in patients with metastatic NSCLC
D2	To obtain tissue for more accurate histologic classification or investigational purposes, update committee supports reasonable efforts to obtain more tissue than that contained in routine cytology specimen
<p>NOTE: Bold font indicates 2011 focused update changes.  Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; RCT, randomized clinical trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor.  *As defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project, for the 7th edition of the TNM Classification of Malignant tumors.<sup>10a</sup>  †In April 2011, ASCO issued a Provisional Clinical Opinion regarding EGFR testing; it will be incorporated into future updates of NSCLC guideline. On the basis of the results of five phase III RCTs, patients with NSCLC who are being considered for first-line therapy with an EGFR TKI (patients who have not previously received chemotherapy or an EGFR TKI) should have their tumor tested for <i>EGFR</i> mutations to determine whether an EGFR TKI or chemotherapy is appropriate first-line therapy (<a href="http://www.asco.org/pco/egfr">http://www.asco.org/pco/egfr</a>).</p>	

## Literatur

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage III. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS) 2012; (Clinical practice guideline; no. LU-003). <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf>, Zugriff am 11.05.2015.
2. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS) 2013; (Clinical practice guideline; no. LU-004). <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nslc-stage4.pdf>, Zugriff am 11.05.2015.
3. **Azzoli CG, Giaccone G, Temin S.** American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6 (1): 39-43.
4. **Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pao W, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G.** 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (28): 3825-31.
5. **Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, Filipits M, Fischer JR, Georgoulas V, Gridelli C, Hirsch FR, Jassem J, Kosmidis P, Krzakowski M, Manegold C, Pujol JL, Stahel R, Thatcher N, Vansteenkiste J, Minichsdorfer C, Zochbauer-Muller S, Pirker R, Zielinski CC.** Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1223-9.
6. **Cancer Care Ontario (CCO).** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2014; <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>, Zugriff am 11.05.2015.
7. **Chen X, Liu Y, Roe OD, Qian Y, Guo R, Zhu L, Yin Y, Shu Y.** Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8 (3): e59314.
8. **de Marinis F., Rossi A, Di MM, Ricciardi S, Gridelli C.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73 (1): 1-10.
9. **Des Guetz G., Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere JF.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84 (3): 340-9.
10. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutschen Krebsgesellschaft.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie (AWMF Leitlinien-Register Nr.020-007). *Pneumologie* 2010; 64 (Supplement 2): e1-e164. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-)

11. **Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S.** The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. *Qual Life Res* 2013; 22 (5): 1015-26.
12. **Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2011; 50 (4): 582-8.
13. **Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Hong W, Yu X.** Meta-analysis to assess the efficacy and toxicity of docetaxel-based doublet compared with docetaxel alone for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. *Clin Ther* 2014; 36 (12): 1980-90.
14. **Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu dT, Zaatar A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, GebSKI V, Yang JC.** Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (9): 595-605.
15. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, Lee SH, Heo DS.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311 (14): 1430-7.
16. **Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang SL, Wang SY.** Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102777.
17. **Li X, Wang H, Lin W, Xu Q.** Efficacy of combining targeted therapy with pemetrexed or docetaxel as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2014; 30 (11): 2295-304.
18. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Non-Small Cell Lung Cancer (Vers. 6.2015). Fort Washington (USA): NCCN 2015; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf), Zugriff am 11.05.2015.
19. **Pan G, Ke S, Zhao J.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2013; 8 (2): 107-16.
20. **Petrelli F, Coiru A, Cabiddu M, Ghilardi M, Ardine M, Barni S.** Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: a pooled analysis. *Lung Cancer* 2013; 81 (3): 337-42.
21. **Qi WX, Wang Q, Jiang YL, Sun YJ, Tang LN, He AN, Min DL, Lin F, Shen Z, Yao Y.** Overall survival benefits for combining targeted therapy as second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of published data. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55637.
22. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (UK): SIGN 2014; (SIGN Publication No. 137). <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>, Zugriff am 11.05.2015.

23. **Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.** Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 83 (2): 231-9.
24. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, Stinchcombe TE.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e341S-e368S.
25. **Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Drudi F, Castellani C, Carloni F, Tombesi P, Lazzari-Agli L.** Noninferiority trials in second-line treatments of nonsmall cell lung cancer: a systematic review of literature with meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Am J Clin Oncol* 2012; 35 (6): 593-9.
26. **Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, Hasegawa Y, Ou SH, Takada M, Ando M.** Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 2013; 8 (9): 1181-9.
27. **Vale CL, Burdett S, Fisher DJ, Navani N, Parmar MK, Copas AJ, Tierney JF.** Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. *Clin Lung Cancer* 2015; 16 (3): 173-82.
28. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt HK, Hulstaert F, Berghmans T, Wever W, Lievens Y, Pauwels P, Stroobants S, Houtte P, Meerbeeck J, Schil P, Weynand B, Grève J.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Health Technology Assessment Database* 2013; (2): (KCE Reports 206). [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_206\\_lung\\_cancer.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf). Zugriff am 04.06.2015.
29. **Xiao YY, Zhan P, Yuan DM, Liu HB, Lv TF, Song Y, Shi Y.** Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (2): 151-9.
30. **Yang X, Yang K, Kuang K.** The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol Rep* 2014; 16 (6): 390.
31. **Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL.** Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 85 (1): 66-73.
32. **Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F.** Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8 (34): e58466.

### **3. Addendum zur Nutzenbewertung**



IQWiG-Berichte – Nr. 356

**Nivolumab –  
Addendum zum Auftrag A15-32**

**Addendum**

Auftrag: A15-58  
Version: 1.0  
Stand: 13.01.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nivolumab – Addendum zum Auftrag A15-32

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.12.2015

**Interne Auftragsnummer:**

A15-58

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Natalia Wolfram
- Thomas Kaiser
- Anke Schulz

**Schlagwörter:** Nivolumab, Karzinom – Nicht-kleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung

**Keywords:** Nivolumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Daten zum Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30.07.2015</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Literatur</b> .....	<b>7</b>
<b>Anhang A – Ergänzende Darstellung des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt 30.07.2015 in der Studie CA209-017 (Fragestellung 1)</b> .....	<b>8</b>
<b>Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen, 100 Tage Nachbeobachtung, in der Studie CA209-017 (Fragestellung 1)</b> .....	<b>10</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Nachgereichte, bereinigte Ergebnisse zu SUE, 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel..... 4

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel..... 5

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ..... 6

Tabelle 4: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Datenschnitt vom 30.07.2015) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel ..... 8

Tabelle 5: Nachgereichte, um Progressionsereignisse bereinigte Ergebnisse zu Nebenwirkungen, 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel..... 10

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30.07.2015 (Fragestellung 1, Nivolumab versus Docetaxel).....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small-cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SUE	schwerwiegendes UE
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.12.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-32 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

In seinem Dossier [1] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zum Nachweis des Zusatznutzens für die Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, Ergebnisse aus der Studie CA209-017 vorgelegt. Diese Studie wurde für die Nutzenbewertung herangezogen (Fragestellung 1 der Dossierbewertung A15-32 [2]). Die vom pU vorgelegten Ergebnisse dieser Studie zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen enthielten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Überlebenszeitanalysen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren aufgrund des hohen Anteils an diesen Ereignissen nicht verwertbar [2].

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU zusätzliche Auswertungen zu den Nebenwirkungen (30-Tage-Nachbeobachtung) sowie eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtmortalität zu einem späteren Datenschnitt (30.07.2015) vorgelegt [3]. Nach der mündlichen Anhörung zu Nivolumab hat der pU am 30.12.2015 weitere Analysen zu Nebenwirkungen (100-Tage-Nachbeobachtung) eingereicht [4,5]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Auswertung der vom pU vorgelegten neuen Daten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2 Bewertung

Der pU hat für die Studie CA209-017 mit seiner schriftlichen Stellungnahme und nach der mündlichen Anhörung Ergebnisse eines neuen Datenschnitts zum Endpunkt Gesamtüberleben sowie weitere Auswertungen zu Nebenwirkungen auf Basis unerwünschter Ereignisse vorgelegt [3-5]. Diese Daten werden nachfolgend bewertet. Abschließend wird geprüft, ob die nachgereichten Daten die Aussage der Dossierbewertung A15-32 zu Nivolumab ändern.

### 2.1 Daten zum Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30.07.2015

Die Dossierbewertung A15-32 beruhte auf Analysen der Studie CA209-017 (Nivolumab versus Docetaxel) zum Datenschnitt vom 15.12.2014. Zu diesem Zeitpunkt gab es in der Studie CA209-017 noch keinen Behandlungswechsel (Therapie mit Nivolumab für Patienten im Docetaxel-Arm nach Krankheitsprogression). Nach diesem Datenschnitt vom 15.12.2014 wurde die Studie vorzeitig beendet und als Extensionsstudie weitergeführt.

Der pU hat in seiner schriftlichen Stellungnahme einen neuen Datenschnitt aus der offenen Extensionsphase vorgelegt, der die Daten zum Gesamtüberleben bis zum 30.07.2015 umfasst. Insgesamt haben bis zu diesem Datenschnitt 6 Patienten ihre Therapie von Docetaxel auf Nivolumab gewechselt. Der Datenschnitt war zwar nicht präspezifiziert, wurde jedoch auf Anforderung der Zulassungsbehörde EMA durchgeführt [6].

Die vom pU vorgelegten Daten beschränken sich auf Analysen zum Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation, Subgruppenanalysen legt der pU nicht vor. Auch Daten zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen wurden für den neuen Datenschnitt vom pU nicht vorgelegt.

In der Dossierbewertung A15-32 zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Ergebnisse des Datenschnitts vom 15.12.2014 eine starke Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), sodass eine separate Interpretation der Ergebnisse in diesen Gruppen notwendig war [2]. Der pU begründet den Verzicht auf die Durchführung von Subgruppenanalysen bezüglich Alter damit, dass ein Patient (von insgesamt 18 über 75-Jährigen) im Docetaxel-Arm seine Therapie auf Nivolumab gewechselt hat. Aus Sicht des pU kann dies einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis haben. Die Argumentation des pU ist jedoch nicht schlüssig. Wenn der pU argumentiert, dass bereits der Behandlungswechsel eines einzelnen Patienten in der Spätphase der Studie die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen relevant beeinflusst, dann gilt dies für die Ergebnisse in der Gesamtpopulation bei 6 Therapiewechseln ebenso, d. h., die Ergebnisse in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 30.07.2015 wären nicht interpretierbar.

Da die Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter im ersten Datenschnitt stark war (siehe Dossierbewertung A15-32), der 2. Datenschnitt mit etwa 6 Monaten Zeitabstand zum ersten Datenschnitt durchgeführt wurde und sich zudem die Effektschätzungen beider Datenschnitte in der Gesamtpopulation kaum unterscheiden, ist davon auszugehen, dass auch

zum 2. Datenschnitt eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter vorliegt. Eine Darstellung von Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt wäre daher zur vollständigen Beurteilung der neuen Ergebnisse notwendig gewesen.

Die vom pU nachgereichten Analysen zum Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation (2. Datenschnitt) ändern die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A15-32 daher nicht. Die Daten des neuen Datenschnitts vom 30.07.2015 für die Gesamtpopulation sind ergänzend in Anhang A dargestellt. Mit Blick auf die Gesamtpopulation bestätigen diese das Ergebnis des ersten Datenschnitts.

## 2.2 Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

In seinem Dossier hat der pU Analysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) auf Basis der 30-Tage-Nachbeobachtung nach Therapieende vorgelegt [1]. Wie in der Dossierbewertung A15-32 beschrieben, waren die Analysen für den Endpunkt SUE aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf eine Progression der Erkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar.

Der pU hat in seiner schriftlichen Stellungnahme zu SUE und schweren UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grade 3–4) neue Auswertungen vorgelegt, aus denen die Ereignisse, die vermutlich auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, ausgeschlossen wurden. Diese Analyse basiert auf einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen.

Nach der mündlichen Anhörung hat der pU darüber hinaus Ergebnisse für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3–4) und Abbruch wegen UE auf Basis einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen nach Therapieende vorgelegt, bei denen die Progressionsereignisse ebenfalls nicht berücksichtigt wurden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist diese Auswertung allerdings weniger sinnvoll als die nach 30 Tagen Therapieende, weil in dem verlängerten Zeitraum gar keine Therapieabbrüche mehr auftreten konnten.

Adäquate Auswertungen für die Endpunkte zu spezifischen UE, die in der Dossierbewertung lediglich qualitativ interpretiert werden konnten, hat der pU weder für die 30- noch für die 100-Tage-Nachbeobachtung vorgelegt, obwohl in der Dossierbewertung A15-32 darauf hingewiesen wurde, dass auch diese Daten fehlen. Zudem hat der pU keine Subgruppenanalysen zu den neuen Auswertungen zu UE vorgelegt.

Insgesamt hat der pU für keinen der beiden Nachbeobachtungszeitpunkte eine vollständige Analyse zu UE vorgelegt. In der Gesamtschau des ursprünglichen Dossiers und der nachgereichten Daten ist die Datenverfügbarkeit für den Zeitpunkt 30 Tage nach Therapieende höher als für den späteren Zeitpunkt. Allerdings stellen hierfür nur die zu SUE nachgereichten Daten eine sinnvolle Ergänzung im Vergleich zur Dossierbewertung A15-32 dar: Die Daten zu schweren UE waren auch ohne Bereinigung um Progressionsereignisse sinnvoll interpretierbar, und für die nachgereichten bereinigten Analysen fehlen Subgruppen-

analysen. Für die bereinigten Auswertungen von SUE hat der pU zwar ebenfalls keine Subgruppenanalysen vorgelegt. Da sich jedoch in den unbereinigten Daten kein Beleg für eine Effektmodifikation für unterschiedliche Subgruppenmerkmale zeigte [1], wird davon ausgegangen, dass die Interpretation der bereinigten Auswertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie erfolgen kann.

Im vorliegenden Addendum werden daher lediglich die nachgereichten bereinigten Auswertungen für den Endpunkt SUE auf Basis der 30-Tage-Nachbeobachtung zusätzlich betrachtet. Für diese ergibt sich aus den in der Dossierbewertung A15-32 beschriebenen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Die vom pU vorgelegten bereinigten Daten für die 100-Tage-Nachbeobachtung sind ergänzend in Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zeigen keine wesentliche Abweichung von denen nach 30 Tagen Nachbeobachtung.

**Ergebnisse**

Tabelle 1 zeigt die um Progressionsereignisse bereinigten Auswertungen für den Endpunkt SUE zur Studie CA209-017 mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

Tabelle 1: Nachgereichte, bereinigte Ergebnisse zu SUE, 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>CA209-017</b>						
<b>Nebenwirkungen</b>						
SUE <sup>c</sup>	131	n. b. [7,26; n. b.] 45 (34,4)	129	2,60 [1,58; n. b.] 66 (51,2)	0,38 [0,25; 0,58]	< 0,001
a: Cox-Modell, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) b: Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) c: ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind HR: Hazard Ratio; IVRS: interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Für den Endpunkt SUE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von

Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls wird das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt als erheblich eingestuft [7].

### 2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Durch die vom pU nachgereichten Analysen ergibt sich im Vergleich zur Dossierbewertung A15-32 ein zusätzlicher positiver Effekt von Nivolumab für den Endpunkt SUE mit dem Ausmaß erheblich.

Tabelle 2 fasst die Resultate, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A15-32 und des vorliegenden Addendums zusammen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter</li> <li>&lt; 75 Jahre; Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> <li>≥ 75 Jahre; geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul> </li> </ul> schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE; Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Therapieabbruch wegen UE; Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ schwere UE (CTCAE-Grad 3–4); Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ spezifische UE (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems); Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spezifische UE (Myalgie, periphere Neuropathie, Alopezie); Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	-
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

#### Patienten < 75 Jahre

Für Patienten < 75 Jahre ergab sich in der Dossierbewertung A15-32 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel. Der zusätzliche positive Effekt im Endpunkt SUE (Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit dem Ausmaß erheblich) ändert diese Schlussfolgerung nicht, unterstützt sie jedoch.

**Patienten  $\geq$  75 Jahre**

Für Patienten  $\geq$  75 Jahre ergab sich in der Dossierbewertung A15-32 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel. Dies war maßgeblich durch die starke Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben bedingt. Der zusätzliche positive Effekt im Endpunkt SUE (Anhaltspunkt für geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich) ändert diese Schlussfolgerung nicht, unterstützt sie jedoch.

**Zusammenfassung**

Die vom pU nachgereichten Daten ändern die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung zu Nivolumab nicht.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel	< 75 Jahre  $\geq$ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen  Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt	

BSC: Best supportive Care; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

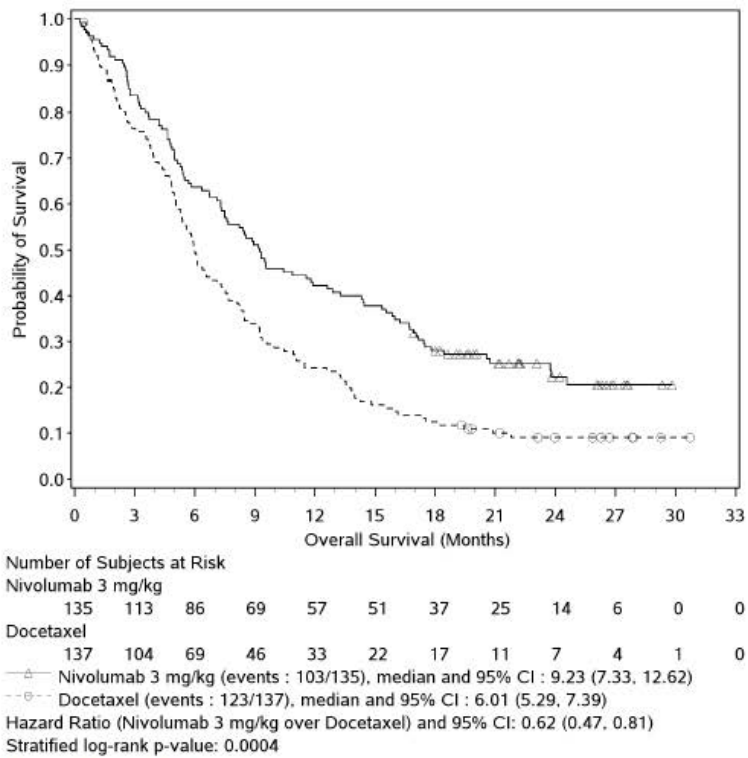
### 3 Literatur

1. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Nivolumab BMS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4 B; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 12.08.2015 [Zugriff: 28.12.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12\\_Modul4B\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12_Modul4B_Nivolumab.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-32 [online]. 12.11.2015 [Zugriff: 30.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 338). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-32\\_Nivolumab-neues-AWG\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-32_Nivolumab-neues-AWG_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 338: Nivolumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-32. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Weitere Analysen zu Nivolumab (Opdivo): ergänzende Auswertungen zu Modul 4 B; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Bristol-Myers Squibb. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC): study CA209017; addendum 02 to final clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
6. European Medicines Agency. Nivolumab BMS: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 27.07.2015 [Zugriff: 11.01.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003840/WC500190648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003840/WC500190648.pdf).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).

**Anhang A – Ergänzende Darstellung des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt  
 30.07.2015 in der Studie CA209-017 (Fragestellung 1)**

Tabelle 4: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Datenschnitt vom 30.07.2015) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>CA209-017</b>						
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben	135	9,23 [7,33; 12,62] <sup>c</sup> 103 (76,3)	137	6,01 [5,29; 7,39] <sup>c</sup> 123 (89,8)	0,62 [0,47; 0,81] <sup>d</sup>	< 0,001
a: Cox-Modell, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) b: Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) c: Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet d: ohne Zensierung der Patienten mit Treatment-Switching (insgesamt 6 Patienten im Docetaxel-Arm) HR: Hazard Ratio; IVRS: interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						



Symbols represent censored observations.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30.07.2015 (Fragestellung 1, Nivolumab versus Docetaxel)



**Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen, 100 Tage Nachbeobachtung, in der Studie CA209-017 (Fragestellung 1)**

Tabelle 5: Nachgereichte, um Progressionsereignisse bereinigte Ergebnisse zu Nebenwirkungen, 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>CA209-017</b>						
<b>Nebenwirkungen</b>						
UE <sup>c</sup> (ergänzende Darstellung)	131	0,30 [0,26; 0,49] 124 (94,7)	129	0,16 [0,13; 0,23] 125 (96,9)	-	-
SUE <sup>c</sup>	131	9,56 [7,10; n. b.] 58 (44,3)	129	2,56 [1,58; 3,98] 80 (62,0)	0,44 [0,31; 0,64]	< 0,001
Therapieabbruch wegen UE <sup>c</sup>	131	n. b. [n. b.; n. b.] 12 (9,2)	129	n. b. [8,80; n. b.] 25 (19,4)	0,33 [0,16; 0,67]	0,002
schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) <sup>c</sup>	131	8,80 [4,17; n. b.] 65 (49,6)	129	0,33 [0,26; 1,18] 99 (76,7)	0,29 [0,20; 0,40]	< 0,001
a: Cox-Modell, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) b: Log-rank Test, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) c: ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IVRS: interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						