



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 7. Januar 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	21
4. Verfahrensablauf	21
5. Beschluss	24
6. Anhang	33
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	33
B. Bewertungsverfahren.....	39
1. Bewertungsgrundlagen	39
2. Bewertungsentscheidung.....	39
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2 Nutzenbewertung	39
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	39
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
2.2.4 Therapiekosten	39
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	40
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	41
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	46
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	47
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	48
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49

5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	49
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	122
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	134
5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH	140
5.5	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).....	149
5.6	Stellungnahme der DGHO	163
5.7	Stellungnahme der medac GmbH.....	182
5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	186
5.9	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	192
5.10	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	199
D.	Anlagen.....	205
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	205
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	230
3.	Addendum zur-Nutzenbewertung	256

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nivolumab ist der 15. Juli 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Juli 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2015 auf den Internetseiten des G-BA (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 Methoden¹ 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 als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen ist:

a) Nicht vorbehandelte Patienten:

Für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib

Für Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Dacarbazin oder Ipilimumab

b) Vorbehandelte Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

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.

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

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:

Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib), Dabrafenib (als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib), Dacarbacin, Ipilimumab, Lomustin, Pembrolizumab, Trametinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib), Vemurafenib

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Resektion und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

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

Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib: Beschluss vom 6. September 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib (erneute Bewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Interleukin-2: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 05. Mai 2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht ordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews. Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen speziell für diese Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wur-

den beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt.

Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen für die gesamte Patientengruppe die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Eine Monochemotherapie mit Dacarbazin gilt als etablierte Therapieoption. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600-positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Auch unter Berücksichtigung des Stellenwertes von Ipilimumab in den Leitlinien in der hier vorliegenden Therapiesituation – die Erstlinien-Therapie – lässt sich derzeit insgesamt noch nicht ableiten, dass Ipilimumab regelhaft einer Behandlung mit Dacarbazin vorzuziehen wäre, weshalb beide als alternative Vergleichstherapien bestimmt werden. Vor dem Hintergrund einer aktuell dynamischen Entwicklung in der Arzneimitteltherapie des fortgeschrittenen Melanoms nach Neuzulassungen und Einführung von mehreren neuen Wirkstoffen in die Versorgung ist jedoch zu erwarten, dass der Wirkstoff Dacarbazin seinen Stellenwert in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms weitgehend verlieren wird.

Bei vorbehandelten Patienten erfolgt die weitere Therapie patientenindividuell und unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie. Eine Standardtherapie lässt sich nicht bestimmen.

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

Änderung der Bezeichnung der Patientengruppen:

Gegenüber dem Wortlaut der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Patientengruppen wie folgt umbenannt: von „Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“ zu „Für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor“; sowie von „Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ zu „Für Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“. Hiermit erfolgt eine Anpassung an den mehrheitlich verwendeten Sprachgebrauch. Die Umbenennung hat keine Auswirkungen auf die Patientengruppe, die der jeweiligen Gruppe zuzuordnen ist, noch wird die Bewertung des Zusatznutzens hiervon berührt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens in der Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor einen adjustierten indirekten Vergleich heran. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Dacarbazin schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-066 mit Nivolumab (vs. Dacarbazin) und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib (vs. Dacarbazin) ein.

Weil die Ähnlichkeitsannahme als Voraussetzung für einen indirekten Vergleich jedoch nicht als erfüllt angesehen werden kann, stellt der vorgelegte indirekte Vergleich keine hinreichend aussagekräftige Datengrundlage dar, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib bewerten zu können. Die Ähnlichkeit der Studien ist insbesondere deshalb nicht gegeben, da sich die Ergebnisse bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zwischen den Dacarbazin-Armen der beiden Studien deutlich unterscheiden: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im Dacarbazin-Arm der Studie CA209-066 bei deutlich mehr Patienten auf als im Dacarbazin-Arm der Studie BRIM3: 38 % vs. 16 %. Zudem brachen in Studie CA209-066 deutlich mehr Patienten im Dacarbazin-Arm die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab als in Studie BRIM3: 12 % vs. 4 %. Diese deutlichen Unterschiede bleiben auch bestehen, wenn bei der Analyse der in Studie CA209-066 berichteten unerwünschten Ereignissen jene unerwünschten Ereignisse ausgeschlossen werden, die mit einem Progress der Grunderkrankung assoziiert sind: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 32 % vs. 16 %; Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses: 10 % vs. 4 %. Entsprechende Analysen hatte der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme aufgrund einer diesbezüglichen Kritik in der Dossierbewertung des IQWiG vorgelegt. Somit wird ersichtlich, dass der Unterschied nur zu einem geringen Teil durch das Vorgehen in Studie CA209-066 bedingt ist, auch unerwünschte Ereignisse aufgrund eines Progress der Grunderkrankung zu erfassen.

Aufgrund der deutlich unterschiedlich starken Effekte von Dacarbazin in den jeweiligen Studienpopulationen kann nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien ausgegangen werden, die für den indirekten Vergleich erforderlich wäre. Da auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs nur eine Studie zur Verfügung steht, besteht keine Möglichkeit weitere Informationen in diese Beurteilung einzubeziehen, zum Beispiel zur Konsistenz der Effekte in unterschiedlichen Studienpopulationen.

Daher sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib zu bewerten. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor 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 erreicht wird.

Begründung:

Für die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens im Dossier die Ergebnisse der Studie CA209-066 heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie, in der Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom mit BRAF-V600-wildtyp entweder mit Nivolumab oder einer Chemotherapie mit Dacarbazin behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin oder Ipilimumab). Die Studie wurde im Zeitraum Januar 2013 bis Juni 2014 in Europa, Australien, Latein- und Nordamerika sowie Israel durchgeführt.

Die Studie wurde aufgrund des Datenschnitts vom 23.05.2014, der einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab aufzeigte, vorzeitig beendet. Die Studie wurde zum 01.07.2014 entblindet und den Patienten des Dacarbazin-Arms eine Weiterbehandlung mit Nivolumab angeboten. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.06.2014 und somit auf Daten, die noch nicht von der Entblindung und dem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden zudem die vorgelegten Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.07.2015 ergänzend herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Nivolumab zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin (Hazard Ratio: 0,42 [0,30; 0,60], $p < 0,001$). Der Median der Überlebenszeit wurde im Nivolumab-Arm der Studie noch nicht erreicht gegenüber einer medianen Überlebenszeit von 10,84 Monaten im Dacarbazin-Arm der Studie.

Diese Ergebnisse zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 01.07.2014 werden im folgenden Datenschnitt vom 15.07.2015 bestätigt, der für die vorliegende Bewertung jedoch nur ergänzend herangezogen wird (Hazard Ratio: 0,43 [0,33; 0,57], $p < 0,001$). Auch mit diesem Datenschnitt wurde der Median der Überlebenszeit im Nivolumab-Arm der Studie noch nicht erreicht.

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.07.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Demnach ist der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Da aus der

statistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe Frauen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis mit gleicher Effektrichtung vorliegt und vor dem Hintergrund einer fehlenden, offenkundigen (patho-)physiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen, wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 5,06 Monate in der Nivolumab-Behandlungsgruppe gegenüber 2,17 Monate in der Dacarbazin-Behandlungsgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,43 [0,34; 0,56], $p < 0,0001$).

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 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" 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 Symptomatik wurde in der Studie mit dem krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) 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. Zudem fehlt eine Analyse zu den Ursachen der fehlenden Werte. Darüber hinaus liegen keine Sensitivitätsanalysen unter Anwendung verschiedener Ersetzungsstrategien für fehlende Werte vor.

Somit liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Symptomatik vor.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Aus den vorgelegten Auswertungen gehen jedoch keine ausreichend belastbaren Ergebnisse hervor, aus denselben Gründen die bereits unter „Symptomatik“ dargelegt wurden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gemessen. Aus den vorgelegten Auswertungen gehen jedoch keine ausreichend belastbaren Ergebnisse hervor, aus denselben Gründen die bereits unter „Symptomatik“ dargelegt wurden.

Nebenwirkungen

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 MedDRA²): „Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom“. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese unerwünschten Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung insgesamt einen signifikanten Anteil ausmachen, wird dieses Vorgehen hinsichtlich einer vergleichenden Bewertung als nicht adäquat beurteilt. Für die vorliegenden Bewertungen werden die Analysen herangezogen, die der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegt hat, in denen unerwünschte Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ausgeschlossen wurden.

In der Studie CA209-066 wurde eine sehr hohe Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen registriert, sowohl bei Patienten die mit Nivolumab als auch bei Patienten die mit Dacarbazin behandelt wurden. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ lassen sich hinsichtlich einer vergleichenden Bewertung keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) war in der Behandlungsgruppe mit Nivolumab niedriger. Zudem zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Darüber hinaus war auch bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)“ und „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ die Anzahl der Patienten mit einem entsprechenden Ereignis in der Behandlungsgruppe mit Nivolumab geringer im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Dacarbazin. Zudem zeigt sich auch bei diesen Endpunkten in der zeitadjustierten Analyse für die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Gesamtbewertung

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin oder Ipilimumab) vor.

In der Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik als auch zur Lebensqualität der Patienten aussagekräftige Daten fehlen.

Die Ergebnisse zur Mortalität zeigen, dass mit der Behandlung mit Nivolumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin erzielt wird, deren Ausmaß als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Zudem kann hinsichtlich der Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Dacarbazin festgestellt werden. So konnten sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) als auch schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 in einem bedeutsamen Ausmaß vermieden werden. Auch das Risiko für einen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse war für Nivolumab geringer als für Dacarbazin.

Zusammengenommen wird für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Dacarbazin 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.

² Medical Dictionary for Regulatory Affairs

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.

3) Vorbehandelte Patienten:

Für vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zum einen die Studie CA209-037 vor. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie in die Patienten, die bereits wegen des fortgeschrittenen Melanoms behandelt worden waren, eingeschlossen wurden. In dieser Studie mit zwei Behandlungsgruppen wurde eine Therapie mit Nivolumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes verglichen. Für die Therapie nach Wahl des Arztes standen dem Studienarzt dabei Dacarbazin als Monotherapie oder Carboplatin + Paclitaxel als Kombinationstherapie zur Auswahl. Die Kombination Carboplatin + Paclitaxel ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation vorgelegt, in der die mit Carboplatin + Paclitaxel behandelten Patienten ausgeschlossen wurden. Bei den mit Nivolumab behandelten Patienten wurde jedoch die gesamte Studienpopulation in die Auswertung einbezogen, womit unberücksichtigt blieb, dass sich auch diese Population aufteilt in Patienten, für die vor der Randomisierung nach Wahl des Studienarztes entweder eine Behandlung mit Dacarbazin oder mit Carboplatin + Paclitaxel vorgesehen war. Somit führt dieses Vorgehen zu einem Bruch der Randomisierung und von einer Balance der Patientencharakteristika in den zu vergleichen Gruppen kann deshalb nicht mehr ausgegangen werden.

Zusammengefasst sind die vorgelegten Ergebnisse aus Studie CA209-037 nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie – beurteilen zu können.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zum anderen zusätzlich die beiden direkt vergleichenden Studien mit nicht vorbehandelten Patienten zum Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin (Studie CA209-066) und Nivolumab vs. Ipilimumab (Studie CA209-067) sowie den indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber Vemurafenib, ebenfalls mit nicht vorbehandelten Patienten. Diesbezüglich legt der pharmazeutische Unternehmer eine qualitative Übertragbarkeit der Ergebnisse von therapie-naiven auf vorbehandelte Patienten dem Nachweis eines Zusatznutzens zugrunde.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Merkmal der Vortherapie und somit Unterschiede zwischen nicht vorbehandelten (therapie-naiven) und vorbehandelten Patienten keinen Einfluss sowohl auf die Therapieeffekte von Nivolumab als auch der jeweiligen Vergleichstherapie haben soll. Wie auch vom pharmazeutischen Unternehmer angemerkt, unterscheiden sich die Patienten z.B. hinsichtlich der Krankheitsschwere. Zudem entspricht die Vergleichstherapie in den Studien CA209-066 und Studie CA209-067 sowie in dem indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten – einer patientenindividuellen

Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Zusammenfassend wird somit festgestellt, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Nivolumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Der festgestellte Zusatznutzen von Nivolumab für die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor basiert auf der Studie CA209-066 und somit auf einem Vergleich von Nivolumab versus Dacarbazin. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab bestimmt: Dacarbazin oder Ipilimumab.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zudem die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie CA209-067 für die relevante Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie mit drei Behandlungsgruppen: Nivolumab versus Ipilimumab versus Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab (Monotherapie) gegenüber Ipilimumab (Monotherapie). Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der ersten Analyse vom 31.12.2014, die den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ betrifft. Die zweite Analyse, die den zweiten primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrifft, steht noch aus und soll erfolgen, wenn alle Patienten mindestens 28 Monate beobachtet sein werden. Dieser Zeitpunkt ist noch nicht erreicht, sodass im Dossier ausschließlich die Auswertungen der ersten Analyse vorliegen. Die Ergebnisse der Studie CA209-067 werden im Dossier zwar dargelegt, für den Nachweis des Zusatznutzens wird vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch ausschließlich der Vergleich mit Dacarbazin herangezogen.

Vor dem Hintergrund einer aktuell dynamischen Entwicklung in der Arzneimitteltherapie des fortgeschrittenen Melanoms nach Neuzulassungen und Einführung von mehreren neuen Wirkstoffen in die Versorgung ist jedoch zu erwarten, dass der Wirkstoff Dacarbazin seinen Stellenwert in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms weitgehend verlieren wird.

Vor dem Hintergrund, dass mit der Studie CA209-067 eine direkte Vergleichsstudie für den Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Ipilimumab läuft, diese Studie zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung allerdings noch keine ausreichende Datenlage hatte, wobei in absehbarer Zeit weitere Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erwartet werden, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der Ergebnisse aus der Studie CA209-067 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Juli 2017 als angemessen erachtet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf wird erwartet, dass aus Studie CA209-067 aussagekräftige Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte für das Dossier herangezogen werden können. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Nivolumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Nivolumab aus anderen Gründen (vgl.

5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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).

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer ist mit großer Unsicherheit behaftet. Aufgrund des zu hohen Anteils von therapienaiven Patienten wird die Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten leicht überschätzt. Für den vorliegenden Beschluss werden daher die bereits in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 5. Juni 2014 ermittelte Patientenzahl für die Patientengruppen 1) und 2) herangezogen.

Hinsichtlich der Anzahl der vorbehandelten Patienten der Patientengruppe 3) werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogenen Daten zur Aufteilung der Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten als nicht geeignet angesehen. Gegenüber der so vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anzahl der vorbehandelten Patienten wird für den vorliegenden Beschluss von einer größeren Anzahl ausgegangen. Unter Berücksichtigung der Angaben in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 2. August 2012, in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 5. Juni 2014 (neues Anwendungsgebiet) sowie in den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG, wird eine Spanne von 2000 bis 3000 Patienten als plausibel erachtet. Die Diskrepanz zum Beschluss zu Ipilimumab vom 2. August 2012 ergibt sich aufgrund der konkretisierenden Definition der Vorbehandlung, welche sich nun ausschließlich auf Patienten im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms bezieht.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2015).

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.

Lomustin

Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. In der Fachinformation zu Lomustin (Cecenu®, Stand: 02/2015) wird jedoch kein bestimmter Kombinationspartner benannt, auch wird die Kombinationstherapie nicht allein auf eine Arzneimitteltherapie bezogen, z.B. kann auch mit einer Strahlentherapie kombiniert werden.

In Bezug auf die betreffende zweckmäßige Vergleichstherapie, in deren Rahmen auch Lomustin eingesetzt werden kann, lässt sich kein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet benennen. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin. Die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei Zulassungskonformer Anwendung höher.

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

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 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

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 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Dacarbazin	5 x pro 21 Tage-Zyklus	17 ³	5	85
	1 x pro 21-Tage-Zyklus ⁴	17 ³	1	17
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

3) Vorbehandelte Patienten:

³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁴ Alternativer Behandlungsmodus (Fachinformation Detimedac®, Stand: März 2015)

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 ³	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Cobimetinib ⁵	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13 ³	21	273
Dabrafenib ⁷	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	5 x pro 21 Tage-Zyklus	17 ³	5	85
	1 x pro 21-Tage-Zyklus ⁴	17 ³	1	17
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Lomustin ⁶	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8	1	8
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 ³	1	17
Trametinib ⁷	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Vemurafenib ⁷	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

⁵ In der Kombination mit Vemurafenib laut zugelassenem Anwendungsgebiet.

⁶ Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

⁷ Hinsichtlich der Anwendung als Monotherapie gegenüber der Anwendung in der vorliegend zudem betrachteten Kombinationstherapie ergeben sich keine Unterschiede.

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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

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 ⁸	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Vemurafenib	960 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabletten mit 240 mg

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

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 ⁸	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Dacarbazin	Behandlungsmodus: 5 x pro 21 Tage-Zyklus				
	200 – 250 mg/m ²	378 mg bis 472,5 mg ⁹	2 x 200 mg bis 1 x 500 mg	85	170 Durchstechflaschen mit 200 mg bis

⁸ Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

⁹ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					85 Durchstechflaschen mit 500 mg
Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage- Zyklus					
	850 mg/m ²	1 606,5 mg ⁹	1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1 000 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 200 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 500 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 1 000 mg Dosierung
Ipilimumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ⁸	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 Durchstechflaschen mit 50 mg 4 Durchstechflaschen mit 200 mg

3) Vorbehandelte Patienten:

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 ⁸	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 Tabletten mit 20 mg
Dabrafenib ⁷	150 mg	2 x 150 mg	4 x 75 mg	365	1 460 Kapseln mit 75 mg
Dacarbazin	Behandlungsmodus: 5 x pro 21 Tage-Zyklus				
	200 – 250 mg/m ²	378 mg bis 472,5 mg ⁹	2 x 200 bis 1 x 500 mg	85	170 Durchstechflaschen mit 200 mg bis 85 Durchstechflaschen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					mit 500 mg
	Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage- Zyklus				
	850 mg/m ²	1 606,5 mg ⁹	1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1 000 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 200 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 500 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 1 000 mg Dosierung
Ipilimumab	3 mg/kg KG	228,9 mg ⁸	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 Durchstechflaschen mit 50 mg 4 Durchstechflaschen mit 200 mg
Lomustin	70–100 mg/m ²	132,3 bis 189 mg ⁹	4 x 40 bis 5 x 40 mg	8	32 bis 40 Kapseln mit 40 mg
Pembrolizumab	2 mg/kg KG	152,6 mg ⁸	4 x 50 mg	17	68 Durchstechflaschen mit 50 mg
Trametinib ⁷	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 Tabletten mit 2 mg
Vemurafenib ⁷	960 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabletten mit 240 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cobimetinib	7 164,93 € 20 mg, 63 Tabletten	6 757,24 € [1,77 € ¹⁰ ; 405,92 € ¹¹]
Dabrafenib	7 936,81 € 75 mg, 120 Hartkapseln	7 485,04 € [1,77 € ¹⁰ ; 450,00 € ¹¹]
Dacarbazin	415,56 € 200 mg, 10 Durchstechflaschen 112,13 € 500 mg, 1 Durchstechflasche 213,27 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	282,79 € [1,77 € ¹⁰ ; 131,00 € ¹¹] 72,78 € [1,77 € ¹⁰ ; 37,58 € ¹¹] 130,71 € [1,77 € ¹⁰ ; 80,79 € ¹¹]
Ipilimumab	3 957,73 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 15 658,95 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	3 733,21 € [1,77 € ¹⁰ ; 222,75 € ¹¹] 1 476,17 € [1,77 € ¹⁰ ; 891,01 € ¹¹]
Lomustin	748,07 € 40 mg, 20 Hartkapseln	579,01 € [1,77 € ¹⁰ ; 167,29 € ¹¹]
Nivolumab	731,65 € 40 mg, 1 Durchstechflasche 1 803,94 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	689,98 € [1,77 € ¹⁰ ; 39,90 € ¹¹] 1 702,42 € [1,77 € ¹⁰ ; 99,75 € ¹¹]
Pembrolizumab	2 245,20 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	2 118,48 € [1,77 € ¹⁰ ; 124,95 € ¹¹]
Trametinib	9 156,63 € 2 mg, 30 Tabletten	8 635,20 € [1,77 € ¹⁰ ; 519,66 € ¹¹]
Vemurafenib	1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten	1 785,64 € [1,77 € ¹⁰ ; 104,79 € ¹¹]

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2015

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V.¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V.

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 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, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise 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 19. September 2014 eingegangen am 22. September 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. November 2014 statt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juli 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 13. Oktober 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 24. November 2015 statt.

Mit Schreiben vom 1. 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 11. Dezember 2015 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 22. Dezember 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. November 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. Dezember 2015 15. Dezember 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Januar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Januar 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- Ni- volumab

Vom 7. Januar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Januar 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 20.01.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nivolumab wie folgt ergänzt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 7. Januar 2016
In Kraft getreten am: 7. Januar 2016
BAnz AT 04.02.2016 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet:¹

OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dacarbazin oder Ipilimumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- 3) Vorbehandelte Patienten:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Gemäß Zulassung vom 19.06.2015

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
- 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Studie CA209-066: Nivolumab vs. Dacarbazin²

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Dacarbazin		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) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben <i>Datenschnitt: 24.06.2014</i>	210	N. A. [N. A.; N. A.] 50 (23,8)	208	10,84 [9,33; 12,09] 96 (46,2)	HR: 0,42 [0,30; 0,60] p < 0,001 AD: N.A.
Gesamtüberleben <i>Datenschnitt:^b 15.07.2015</i>	210	N. A. [23,13; N. A.] 80 (38,1)	208	11,17 [9,56; 12,98] 139 (66,8)	HR: 0,43 [0,33; 0,57] p < 0,001 AD: N.A.
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^c	210	5,06 [3,48; 10,81]	208	2,17 [2,10; 2,40]	HR: 0,43 [0,34; 0,56] p < 0,001 AD: +2,89 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d	keine verwertbaren Daten ^e				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^e				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^f	keine verwertbaren Daten ^e				

(Fortsetzung)

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-27)

Endpunkt Analyse	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Dacarbazin		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) ^a
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,h}	206	0,43 [0,30; 0,49] 191 (92,7)	205	0,10 [0,07; 0,20] 191 (93,2)	–
Nachbeobachtung 100 Tage ^{i,j}	206	0,43 [0,30; 0,49] 193 (93,7)	205	0,10 [0,07; 0,20] 191 (93,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,h}	206	N.A. [N.A.; N.A.] 57 (27,7)	205	11,96 [8,28; N.A.] 66 (32,2)	HR: 0,64 [0,44; 0,92] p = 0,015 AD: N.A.
Nachbeobachtung 100 Tage ^{i,j}	206	N.A. [11,27; N.A.] 73 (35,4)	205	11,96 [7,33; N.A.] 80 (39,0)	HR: 0,72 [0,52; 0,99] p = 0,042 AD: N.A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,h}	206	N.A. [11,27; N.A.] 73 (35,4)	205	7,16 [5,55; N.A.] 82 (40,0)	HR: 0,63 [0,45; 0,87] p = 0,005 AD: N.A.
Nachbeobachtung 100 Tage ^{i,j}	206	13,57 [8,34; N.A.] 84 (40,8)	205	7,33 [5,45; N.A.] 93 (45,4)	HR: 0,70 [0,52; 0,94] p = 0,018 AD: +6,24 Monate
Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,i}	206	N.A. [N.A.; N.A.] 11 (5,3)	205	N.A. [N.A.; N.A.] 20 (9,8)	HR: 0,43 [0,20; 0,91] p = 0,023 AD: N.A.
<p>a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>b: Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15-50) zur Dossierbewertung (A15-27)</p> <p>c: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>d: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>e: zu wenige Probanden sind in die Analyse eingegangen</p> <p>f: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>g: Auswertung ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p>h: Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers</p>					

i: Auswertung ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

j: Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15-50) zur Dossierbewertung (A15-27)

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

3) Vorbehandelte Patienten:

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) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

ca. 230 – 690

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

ca. 270 – 810

3) Vorbehandelte Patienten:

ca. 2 000 – 3 000

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: 25. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vemurafenib	93 108,37 €

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					

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €
Ipilimumab	73 997,52 €

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:					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Behandlungsmodus: 5 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	85	6 885 €
		Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	17	1 377 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €

3) Vorbehandelte Patienten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib	180 952,49 €
Dabrafenib	91 067,99 €
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €
Lomustin ³	926,42 bis 1 158,02 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Pembrolizumab	144 056,64 €
Trametinib	105 061,60 €
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	196 129,59 €
Vemurafenib	93 108,37 €

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:					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Behandlungsmodus: 5 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	85	6 885 €
		Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	17	1 377 €

(Fortsetzung)

³ Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Januar 2016 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juli 2017 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 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

Vom 7. Januar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Januar 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 20.01.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nivolumab wie folgt ergänzt:

Nivolumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

OPDIVO[®] ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dacarbazin oder Ipilimumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

3) Vorbehandelte Patienten:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

¹ Gemäß Zulassung vom 19. Juni 2015



2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Studie CA209-066: Nivolumab vs. Dacarbazin²

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben Datenschnitt: 24. Juni 2014	210	N. A. [N. A.; N. A.] 50 (23,8)	208	10,84 [9,33; 12,09] 96 (46,2)	HR: 0,42 [0,30; 0,60] p < 0,001 AD: N.A.
Gesamtüberleben Datenschnitt: ^b 15. Juli 2015	210	N. A. [23,13; N. A.] 80 (38,1)	208	11,17 [9,56; 12,98] 139 (66,8)	HR: 0,43 [0,33; 0,57] p < 0,001 AD: N.A.
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^c	210	5,06 [3,48; 10,81]	208	2,17 [2,10; 2,40]	HR: 0,43 [0,34; 0,56] p < 0,001 AD: + 2,89 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d	keine verwertbaren Daten ^e				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^e				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^f	keine verwertbaren Daten ^e				
Endpunkt Analyse	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	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 (%)	
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,h}	206	0,43 [0,30; 0,49] 191 (92,7)	205	0,10 [0,07; 0,20] 191 (93,2)	–
Nachbeobachtung 100 Tage ^{i,j}	206	0,43 [0,30; 0,49] 193 (93,7)	205	0,10 [0,07; 0,20] 191 (93,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,h}	206	N. A. [N. A.; N. A.] 57 (27,7)	205	11,96 [8,28; N. A.] 66 (32,2)	HR: 0,64 [0,44; 0,92] p = 0,015 AD: N. A.
Nachbeobachtung 100 Tage ^{i,j}	206	N. A. [11,27; N. A.] 73 (35,4)	205	11,96 [7,33; N. A.] 80 (39,0)	HR: 0,72 [0,52; 0,99] p = 0,042 AD: N. A.

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-27)



Endpunkt Analyse	Interventionsgruppe Nivolumab		Kontrollgruppe Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,h}	206	N. A. [11,27; N. A.] 73 (35,4)	205	7,16 [5,55; N. A.] 82 (40,0)	HR: 0,63 [0,45; 0,87] p = 0,005 AD: N. A.
Nachbeobachtung 100 Tage ^{i,j}	206	13,57 [8,34; N. A.] 84 (40,8)	205	7,33 [5,45; N. A.] 93 (45,4)	HR: 0,70 [0,52; 0,94] p = 0,018 AD: + 6,24 Monate
Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse					
Nachbeobachtung 30 Tage ^{g,j}	206	N. A. [N. A.; N. A.] 11 (5,3)	205	N. A. [N. A.; N. A.] 20 (9,8)	HR: 0,43 [0,20; 0,91] p = 0,023 AD: N. A.

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

^b Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15-50) zur Dossierbewertung (A15-27)

^c Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

^d gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0

^e zu wenige Probanden sind in die Analyse eingegangen

^f gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0

^g Auswertung ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

^h Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

ⁱ Auswertung ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

^j Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15-50) zur Dossierbewertung (A15-27)

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

3) Vorbehandelte Patienten:

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) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

ca. 230 – 690

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

ca. 270 – 810

3) Vorbehandelte Patienten:

ca. 2 000 – 3 000

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: 25. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

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.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vemurafenib	93 108,37 €

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					

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €
Ipilimumab	73 997,52 €

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:					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Behandlungsmodus: 5 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	85	6 885 €
		Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	17	1 377 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €

3) Vorbehandelte Patienten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	106 465,32 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib	180 952,49 €
Dabrafenib	91 067,99 €
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €
Lomustin ³	926,42 bis 1 158,02 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Pembrolizumab	144 056,64 €
Trametinib	105 061,60 €
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	196 129,59 €
Vemurafenib	93 108,37 €

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:					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Behandlungsmodus: 5 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	85	6 885 €
		Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage-Zyklus			
		81 €	1	17	1 377 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Januar 2016 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juli 2017 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 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 15. Oktober 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter 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](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen
Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2015
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-07-15-D-176)

- [Modul 1 \(228.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-887/2015-07-10_Modul1_Nivolumab.pdf)
- [Modul 2 \(340.5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-888/2015-07-10_Modul2_Nivolumab.pdf)

- [Modul 3 \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-889/2015-07-10_Modul3A_Nivolumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-889/2015-07-10_Modul3A_Nivolumab.pdf)
- [Modul 4 \(8.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-890/2015-07-10_Modul4A_Nivolumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-890/2015-07-10_Modul4A_Nivolumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(538.4 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-179/Informationen-ZVT_Nivolumab.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-179/Informationen-ZVT_Nivolumab.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo®)

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen ist:

1. Nicht vorbehandelte Patienten:
Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist: Vemurafenib
Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist: Dacarbazin oder Ipilimumab
2. Vorbehandelte Patienten:
Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Stand der Information: Oktober 2014

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 15.10.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(926.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2015
- Mündliche Anhörung: 24.11.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an 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 - 2015-07-15-D-176*

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)

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 **05.11.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2015-07-15-D-176*) 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 24.11.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.11.2015 unter 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 Januar 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.11.2015 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Nivolumab</p>
--

Stand: 12.11.2015

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.11.2015
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.11.2015
Roche Pharma AG	04.11.2015
Amgen GmbH	04.11.2015
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	05.11.2015
DGHO	05.11.2015
medac GmbH	05.11.2015
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2015
Novartis Pharma GmbH	05.11.2015
MSD SHARP & DOHME GMBH	29.10.2015/16.11.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Feghelm, Fr. Kupas, Fr. Dr. Neugebauer, Hr. Sickmann, Hr. Dr.
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Mühlbauer, Hr. Prof. Dr. Paulides, Hr. PD Dr.
Roche Pharma AG	Daniels-Trautner, Hr. Dr. Henschel, Hr.
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	Weichenthal, Hr. Prof. Dr.
DGHO	Wörmann, Hr. Prof. Dr.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Kleylein-Sohn, Fr. Dr. Barth, Fr.
MSD SHARP & DOHME GMBH	Wendel-Schrief, Fr. Dr. Kaskel, Hr. Dr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Feghelm, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kupas, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Neugebauer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sickmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Paulides, Hr. PD Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Daniels-Trautner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Henschel, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Weichenthal, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
DGHO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Kleylein-Sohn, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Barth, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Wendel-Schrief, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kaskel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05. November 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo® im Anwendungsgebiet A des fortgeschrittenen (nicht-reserzierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen (Vorgangsnummer 2015-07-15-D-176 Nivolumab) IQWiG-Berichte – Nr. 331, Dossierbewertung, A15-27, Version 1.0, 13.10.2015
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) möchte im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a für den Wirkstoff Nivolumab (Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen) Stellung nehmen. Nachfolgend findet sich eine Zusammenfassung der drei wichtigsten Punkte der Stellungnahme.

1. Fragestellung 1: Indirekter Vergleich bei therapienaiven BRAF-positiven Patienten

B-MS legt mit einem adjustierten indirekten Vergleich adäquate Evidenz vor, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib zu belegen.

Laut Dossierbewertung des IQWiG eigne sich dieser adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab gegenüber Vemurafenib über DTIC als Brückenkomparator mit den Studien CA209-066 (Nivolumab vs. DTIC bei BRAF-negativen Patienten) und BRIM3 (Vemurafenib vs. DTIC bei BRAF-positiven Patienten) nicht, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab vs. Vemurafenib abzuleiten. Als Begründung werden nicht ausgeräumte Zweifel an der Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und DTIC vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms sowie Unähnlichkeit der Studien CA209-066 und BRIM3 aufgrund unterschiedlicher Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen in den DTIC-Armen angeführt.

Aus der vertiefenden Darstellung und Begründung der Unabhängigkeit vom BRAF-V600-Mutationsstatus sowie einer Re-Analyse der unerwünschten Ereignisse und damit des indirekten Vergleichs geht hervor, dass die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien CA209-066 und BRIM3 gegeben ist. Daher eignet sich nach Ansicht von B-MS der neu vorgelegte indirekte Vergleich für die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Vemurafenib.

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, da es sich um eine deutliche Verbesserung der Verträglichkeit bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber der ZVT Vemurafenib handelt. Dieser therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

2. Fragestellung 2: Direkter Vergleich bei therapienaiven BRAF-negativen Patienten – Studie CA209-066

B-MS legt mit der Studie CA209-066 adäquate Evidenz vor, um einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Verträglichkeit gegenüber DTIC unabhängig vom Geschlecht zu belegen. Zudem zeigt sich eine positive Tendenz in den Endpunkten Lebensqualität und Morbidität.

Das IQWiG bewertet den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund einer ungeplanten Zwischenanalyse allerdings als hoch verzerrt, erachtet die vorgelegten Analysen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) als nicht verwertbar und nimmt eine Aufteilung der Patientengruppe nach Geschlecht mit unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlicher Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Des Weiteren scheint das IQWiG bei der Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab Ergebnissicherheit und Ausmaß zu vermengen.

Aus der vertiefenden Darstellung dieser Stellungnahme geht hervor, dass trotz der ungeplanten Studienbeendigung durch eine frühzeitige Zwischenauswertung das Fehlerniveau erster Art eingehalten ist und Konsistenz der Ergebnisse auch bei späteren geplanten Datenschnitten gegeben ist. Somit ist der Endpunkt Gesamtüberleben nicht hoch, sondern im Gegenteil niedrig verzerrt.

B-MS legt zudem ergänzend neue Sensitivitätsanalysen zu den UE vor, die den Vorteil in der Verträglichkeit von Nivolumab gegenüber DTIC bestätigen.

B-MS sieht des Weiteren weder eine methodische noch eine medizinische Rationale für die Aufteilung der Patientengruppe nach Geschlecht und daher auch nicht für unterschiedliche Ergebnissicherheit und unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Damit ergibt sich bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten im Vergleich zu DTIC ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben sowie Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Verbesserung der Verträglichkeit (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalysen). In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen, da es sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTIC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Dieser therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

3. Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

B-MS legt adäquate Evidenz vor, um den Zusatznutzen von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten zu belegen.

Laut Dossierbewertung sei die Begründung von B-MS für das Nichtheranziehen der Studie CA209-037 zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht abschließend nachvollziehbar. Des Weiteren sei die Übertragung des Zusatznutzens bei therapienaiven auf vorbehandelte Patienten nicht möglich, da sich die Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten (indirekter Vergleich vs. Vemurafenib, direkter Vergleich vs. DTIC in Studie CA209-066, direkter Vergleich vs. Ipilimumab in Studie CA209-067) nicht ohne weiteres auf vorbehandelte Patienten übertragen ließen. Somit lägen keine verwertbaren Daten vor und folglich sei ein Zusatznutzen von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten nicht belegt.

Aus der vertiefenden Darstellung dieser Stellungnahme geht hervor, dass sowohl der Ausschluss der Studie CA209-037 wegen zu großer Verzerrungen (sehr hohe Drop-Out-Rate direkt nach Randomisierung in der Vergleichsgruppe, unbalancierte Verteilung zweier prognostischer Faktoren in den Armen, hoher Anteil an Anti-PD-L1-Folgetherapien in der Vergleichsgruppe sowie gesplittete Patientengruppe durch die vorgegebene ZVT und damit Aufhebung der stratifizierten Randomisierung und nicht ausreichende Power) als auch die Übertragung des Zusatznutzens bei therapienaiven auf vorbehandelte Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten gerechtfertigt ist. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten liegen somit nach

Ansicht von B-MS verwertbare Daten aus der vorgelegten Evidenz bei therapienaiven Patienten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Dieser therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

Eine vertiefende Darstellung und Begründung der oben genannten Punkte ist in der entsprechenden Reihenfolge im Teil zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung dieser Stellungnahme aufgeführt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

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)
<p>Seite 8, letzter Absatz und Seite 10, Tabelle 3 und Seite 18, Zeile 13-26 und Seite 76, Zeile 1-9</p>	<p>Fragestellung 1: Indirekter Vergleich bei therapienaiven BRAF-positiven Patienten</p> <p>B-MS legt mit einem adjustierten indirekten Vergleich adäquate Evidenz vor, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib zu belegen.</p> <p>Laut IQWiG eigne sich dieser vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Nivolumab gegenüber Vemurafenib über DTIC als Brückenkomparator mit den Studien CA209-066 (Nivolumab vs. DTIC bei BRAF-negativen Patienten) und BRIM3 (Vemurafenib vs. DTIC bei BRAF-positiven Patienten) nicht, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab vs. Vemurafenib abzuleiten. Daher sei ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib nicht belegt. Als Begründung wird angeführt, dass die vorgelegten Quellen die Zweifel an der Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und DTIC vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms nicht ausräumten sowie dass die Ähnlichkeit der Studien CA209-066 und BRIM3 nicht gegeben sei. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt.</p>	<p>In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens in der Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor einen adjustierten indirekten Vergleich heran. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Dacarbazin schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-066 mit Nivolumab (vs. Dacarbazin) und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib (vs. Dacarbazin) ein.</p> <p>Weil die Ähnlichkeitsannahme als Voraussetzung für einen indirekten Vergleich jedoch nicht als erfüllt angesehen werden kann, stellt der vorgelegte indirekte Vergleich keine hinreichend aussagekräftige Datengrundlage dar, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib bewerten zu können. Die Ähnlichkeit der Studien ist insbesondere deshalb nicht gegeben, da sich die Ergebnisse bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zwischen den Dacarbazin-Armen der beiden Studien deutlich unterscheiden: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im Dacarbazin-Arm der Studie CA209-066 bei deutlich mehr Patienten auf als im Dacarbazin-Arm der Studie BRIM3: 38 % vs. 16 %. Zudem brachen in Studie CA209-066 deutlich mehr Patienten im Dacarbazin-Arm die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab als in Studie BRIM3: 12 % vs.</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>4 %. Diese deutlichen Unterschiede bleiben auch bestehen, wenn bei der Analyse der in Studie CA209-066 berichteten unerwünschten Ereignissen jene unerwünschten Ereignisse ausgeschlossen werden, die mit einem Progress der Grunderkrankung assoziiert sind: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 32 % vs. 16 %; Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses: 10 % vs. 4 %. Entsprechende Analysen hatte der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme aufgrund einer diesbezüglichen Kritik in der Dossierbewertung des IQWiG vorgelegt. Somit wird ersichtlich, dass der Unterschied nur zu einem geringen Teil durch das Vorgehen in Studie CA209-066 bedingt ist, auch unerwünschte Ereignisse aufgrund eines Progress der Grunderkrankung zu erfassen.</p> <p>Aufgrund der deutlich unterschiedlich starken Effekte von Dacarbazin in den jeweiligen Studienpopulationen kann nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien ausgegangen werden, die für den indirekten Vergleich erforderlich wäre. Da auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs nur eine Studie zur Verfügung steht, besteht keine Möglichkeit weitere Informationen in diese Beurteilung einzubeziehen, zum Beispiel zur Konsistenz der Effekte in unterschiedlichen Studienpopulationen.</p> <p>Daher sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib zu bewerten. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</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 4, Zeile 17-22 und Seite 17, erster Absatz und Seite 61, Zeile 30-34 und Seite 77, letzter Absatz bis Seite 78, Zeile 5	<p>Anmerkung 1.1: Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und DTIC vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms</p> <p>B-MS hat die Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und DTIC vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 von Modul 4 A des Dossiers anhand verschiedener Quellen und Auswertungen belegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc-Analyse von Nivolumab bei BRAF-negativen Patienten versus Nivolumab bei BRAF-positiven Patienten aus der Studie CA209-067 anhand patientenrelevanter Endpunkte [1] sowie eine publizierte gepoolte Analyse vier weiterer Studien [2]. • Zwei in strukturierter Literaturrecherche identifizierte Studien zum Brückenkomparator DTIC [3, 4]. <p>Das IQWiG geht nur auf die gepoolte Analyse von Larkin et al. [2] näher ein und schlussfolgert, dass die vorgelegten Quellen die Zweifel an der Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und DTIC vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms nicht ausräumen. B-MS teilt diese Schlussfolgerung nicht und hält die Analyse von Larkin für den Nachweis geeignet.</p> <p>Nach Ansicht von B-MS kann aber insbesondere die Post-hoc-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten von Nivolumab bei BRAF-negativen Patienten versus Nivolumab bei BRAF-positiven Patienten aus der nach BRAF-Status stratifiziert randomisierten Studie CA209-067 die Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab</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)
	<p>vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms belegen: Bei den untersuchten Endpunkten progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrate (ORR), Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte des EORTC QLQ-C30 sowie des EQ-5D, Gesamtrate der UE, UE mit CTCAE Grad 3-4, schwerwiegende UE und UE, die zum Studienabbruch führten, gab es für keines der untersuchten Effektmaße einen signifikanten Unterschied zwischen BRAF-V600-negativen und BRAF-V600-positiven Patienten (Modul 4 A: Abbildung 18, Tabellen 190 bis 193). Somit gibt es keinen Hinweis auf eine Abhängigkeit der Nivolumab-Effekte vom BRAF-V600-Mutationsstatus.</p> <p>Bzgl. der Analyse von Larkin et al. hält das IQWiG fest, dass sich die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) möglicherweise nach Tumor-Mutationsstatus unterscheiden. Diese Vermutung auf einen Unterschied kann allerdings mit den Analysen zur Verträglichkeit aus den patientenindividuellen Daten der CA209-067 widerlegt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE: RR BRAFwt vs. BRAFmt: 1,01 (95 %-KI: 0,98; 1,03), p = 0,3751 • UE Grad 3-4: RR BRAFwt vs. BRAFmt: 1,10 (95 %-KI: 0,83; 1,45), p = 0,5034 • Schwerwiegende UE: RR BRAFwt vs. BRAFmt: 0,99 (95 %-KI: 0,72; 1,36), p = 0,9512 • Therapieabbruch wegen UE: 	

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>RR BRAFwt vs. BRAFmt: 0,92 (95 %-KI: 0,51; 1,67), p = 0,7864</p> <p>Auch die Beurteilung der Untersuchungen von Meckbach et al. [4] und Birkeland et al. [3] durch das IQWiG zur Unabhängigkeit der Effekte von DTIC vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms ist für B-MS nicht nachvollziehbar, da sich in keiner der beiden Untersuchungen Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation durch den BRAF-V600-Mutationsstatus für die Wirksamkeit und Sicherheit der DTIC-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Melanom zeigten.</p> <p>B-MS bittet den G-BA daher, die im Dossier dargestellten Auswertungen zum Beleg der Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und DTIC vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</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 4, Zeile 15-16 und Seite 4, letzter Absatz und Seite 13, Zeile 27-28 und Seite 13, letzter Absatz und Seite 17, Zeile 19-22 und	<p>Anmerkung 1.2: Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien CA209-066 und BRIM3</p> <p>B-MS hat auf Basis der Baseline-Kriterien die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien CA209-066 und BRIM3 adäquat nachgewiesen.</p> <p>Das IQWiG teilt diese Einschätzung. Es schlussfolgert allerdings, dass die Ähnlichkeit der Studien dennoch nicht gegeben sei aufgrund von deutlichen Unterschieden der Ergebnisse bei Endpunkten zu den Nebenwirkungen zwischen den DTIC-Armen der beiden Studien und dass daher der indirekte Vergleich nicht verwertbar sei.</p> <p>Da laut Protokoll der BRIM3-Studie die Prüfärzte dazu angehalten waren, einen Progress der Grunderkrankung nicht als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren, auch dann nicht, wenn er zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zählte [5], in der CA209-066 jedoch die als schwerwiegend einzustufenden Progressionen in den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden, ist dieser Unterschied in den absoluten Anzahlen nachvollziehbar. Dazu ist generell festzuhalten, dass in jeder Studie durch z.B. eine andere Auswahl an Zentren und Prüfärzten Studieneffekte auftreten können, die gleichermaßen für alle Studien-Arme gelten. Zu diesen Studieneffekten können auch die Anzahl und Art der berichteten unerwünschten Ereignisse gehören. Dieses trifft aber für alle Studienarme innerhalb der Studie zu und führt daher im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs bei den verwendeten relativen Effektmaßen nicht zu einer Verzerrung.</p> <p>B-MS hat dennoch eine Sensitivitätsanalyse vorgenommen, in der die unerwünschten Ereignisse der Studie CA209-066 um eindeutige</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 17, letzter Absatz bis Seite 18, Zeile 12 und Seite 61, Zeile 27-30 und Seite 78, Zeile 6-12	<p>Progressionen der Grunderkrankung bereinigt wurden, siehe Tabelle 5. Dabei wurde konservativ vorgegangen, um solche Ereignisse, die möglicherweise nicht zu einer Progression der Grunderkrankung, sondern zu einer neu entstandenen Krebserkrankung gehören, nicht aus der Analyse auszuschließen. Es wurden zwei Analysen herangezogen: Um konsistent zur Beobachtungsdauer der BRIM3-Studie zu bleiben, wurden die Ereignisse in einer Beobachtungsdauer bis zum Ende der Medikation plus 30 Tage betrachtet. Zusätzlich, dem Bericht des IQWiG folgend, wurde auch die verlängerte Beobachtungsdauer bis zum Ende der Medikation plus 100 Tage betrachtet.</p> <p>Nach der Bereinigung der unerwünschten Ereignisse von den eindeutig einer Progression zuordenbaren Ereignissen und einer Beobachtungsdauer bis zum Behandlungsende plus 30 Tage gab es im DTIC-Arm der CA209-066 noch für 32 % der Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) und für 10 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte. B-MS hat daraufhin eine Neuberechnung des indirekten Vergleichs durchgeführt. Zudem wurde der neue Datenschnitt der Studie CA209-066 zum Gesamtüberleben (OS) mit und ohne Zensierung bei Cross-Over der Kontrollpatienten in diesem indirekten Vergleich berücksichtigt.</p> <p>Die Methodik des indirekten Vergleichs ist in Abschnitt 4.2.5.6 von Modul 4 A beschrieben. Die Berechnung der Effektmaße Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) der BRIM3-Studie basiert auf den berichteten rohen Inzidenzraten. Für die Berechnung der RD mit 95 %-KI wurde für die BRIM3-Studie der Score Test nach Farrington-Manning verwendet, für die Studie CA209-066 der Test nach</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>Newcombe. Für die Berechnung des OR mit 95 %-KI wurde angenommen, dass die logarithmierten Werte normalverteilt sind. Die Ergebnisse für das relative Risiko (RR) wurden dem IQWiG-Bericht A12-08 entnommen.</p> <p><i>Ergebnisse</i></p> <p>Insgesamt fand sich auch mit den neuen OS-Daten kein Unterschied zwischen Nivolumab und Vemurafenib im Endpunkt Mortalität. Sensitivitätsanalysen bezüglich der unterschiedlichen Zeitschnitte und Berücksichtigung der Cross-Over Patienten bestätigten den fehlenden Unterschied auf Basis der HRs zwischen den beiden Behandlungen.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Mortalität (OS) aus RCT – Nivolumab Datenschnitt 15. Juli 2015</p> <table border="1" data-bbox="273 933 1164 1364"> <thead> <tr> <th colspan="2">Nivolumab vs. DTIC</th> <th colspan="2">Vemurafenib vs. DTIC</th> <th colspan="2">Nivolumab vs. Vemurafenib</th> </tr> <tr> <th>Studie Nivolumab</th> <th>HR (SE)</th> <th>Studie Vemurafenib</th> <th>HR (SE)</th> <th>HR</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Studie 066 (2. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-</td> <td rowspan="2">0,43 (1,14)</td> <td>BRIM3 1. Schnittpunkt, klinischer Cut-off</td> <td>0,37 (1,20)</td> <td>1,16</td> <td>0,75; 1,81</td> </tr> <tr> <td>BRIM3 2. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over</td> <td>0,47 (1,16)</td> <td>0,91</td> <td>0,62; 1,36</td> </tr> </tbody> </table>	Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib		Studie Nivolumab	HR (SE)	Studie Vemurafenib	HR (SE)	HR	95% KI	Studie 066 (2. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-	0,43 (1,14)	BRIM3 1. Schnittpunkt, klinischer Cut-off	0,37 (1,20)	1,16	0,75; 1,81	BRIM3 2. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over	0,47 (1,16)	0,91	0,62; 1,36	
Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib																				
Studie Nivolumab	HR (SE)	Studie Vemurafenib	HR (SE)	HR	95% KI																			
Studie 066 (2. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-	0,43 (1,14)	BRIM3 1. Schnittpunkt, klinischer Cut-off	0,37 (1,20)	1,16	0,75; 1,81																			
		BRIM3 2. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over	0,47 (1,16)	0,91	0,62; 1,36																			

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)
	over Patienten)		Patienten		
			BRIM3 2. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,44 (1,16)	0,98
			BRIM3 3. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,67 (1,12)	0,64
			BRIM3 3. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,62 (1,13)	0,69
			BRIM3 4. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,70 (1,11)	0,61
			BRIM3 4. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,76 (1,10)	0,57
			BRIM3 5. Schnittpunkt, ohne Zensierung	0,79 (1,10)	0,54

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)
			der Cross-over Patienten			
			BRIM3 5. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,78 (1,11)	0,55	0,40; 0,77
			BRIM3 1. Schnittpunkt, klinischer Cut-off	0,37 (1,20)	0,86	0,53; 1,40
			BRIM3 2. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,47 (1,16)	0,68	0,44; 1,06
	Studie 066 (2. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten)	0,32 (1,18)	BRIM3 2. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,44 (1,16)	0,73	0,47; 1,13
			BRIM3 3. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,67 (1,12)	0,48	0,32; 0,71
			BRIM3 3. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over	0,62 (1,13)	0,52	0,34; 0,77

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="546 395 775 434">Patienten</td> <td data-bbox="784 395 891 434"></td> <td data-bbox="900 395 1008 434"></td> <td data-bbox="1016 395 1160 434"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="546 440 775 603">BRIM3 4. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten</td> <td data-bbox="784 440 891 603">0,70 (1,11)</td> <td data-bbox="900 440 1008 603">0,46</td> <td data-bbox="1016 440 1160 603">0,31; 0,67</td> </tr> <tr> <td data-bbox="546 609 775 772">BRIM3 4. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten</td> <td data-bbox="784 609 891 772">0,76 (1,10)</td> <td data-bbox="900 609 1008 772">0,42</td> <td data-bbox="1016 609 1160 772">0,29; 0,62</td> </tr> <tr> <td data-bbox="546 778 775 941">BRIM3 5. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten</td> <td data-bbox="784 778 891 941">0,79 (1,10)</td> <td data-bbox="900 778 1008 941">0,41</td> <td data-bbox="1016 778 1160 941">0,28; 0,59</td> </tr> <tr> <td data-bbox="546 948 775 1110">BRIM3 5. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten</td> <td data-bbox="784 948 891 1110">0,78 (1,11)</td> <td data-bbox="900 948 1008 1110">0,41</td> <td data-bbox="1016 948 1160 1110">0,28; 0,60</td> </tr> </table>	Patienten				BRIM3 4. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,70 (1,11)	0,46	0,31; 0,67	BRIM3 4. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,76 (1,10)	0,42	0,29; 0,62	BRIM3 5. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,79 (1,10)	0,41	0,28; 0,59	BRIM3 5. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,78 (1,11)	0,41	0,28; 0,60	DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; SE = Standardfehler (Standard Error)		
Patienten																									
BRIM3 4. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,70 (1,11)	0,46	0,31; 0,67																						
BRIM3 4. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,76 (1,10)	0,42	0,29; 0,62																						
BRIM3 5. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,79 (1,10)	0,41	0,28; 0,59																						
BRIM3 5. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,78 (1,11)	0,41	0,28; 0,60																						
	<p>In den Endpunkten zur Verträglichkeit (UE; SUE; UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten) bestätigte sich der erhebliche Vorteil bei den schwerwiegenden UE von Nivolumab gegenüber Vemurafenib auch nach Bereinigung der UE um eindeutige Pro-</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>gressionen der Grunderkrankung in beiden Analysen (30 Tage Follow-up, 100 Tage Follow-up).</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Verträglichkeit ohne Berücksichtigung der Progressionsereignisse aus RCT – OR</p> <table border="1" data-bbox="273 632 1155 1361"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Nivolumab vs. DTIC</th> <th colspan="2">Vemurafenib vs. DTIC</th> <th colspan="2">Nivolumab vs. Vemurafenib</th> </tr> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Studie Nivolumab</th> <th>OR (SE)</th> <th>Studie Vemurafenib</th> <th>OR (SE)</th> <th>OR</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Jegliches UE</td> <td>Studie 066 (30 Tage Follow-up)</td> <td>0,93 (1,47)</td> <td rowspan="2">BRIM3</td> <td rowspan="2">3,74 (1,46)</td> <td>0,25</td> <td>0,09; 0,72</td> </tr> <tr> <td>Studie 066 (100 Tage Follow-up)</td> <td>1,09 (1,49)</td> <td>0,29</td> <td>0,10; 0,85</td> </tr> <tr> <td>Schwerwiegende UE</td> <td>Studie 066 (30 Tage Follow-up)</td> <td>0,81 (1,24)</td> <td>BRIM3</td> <td>2,56 (1,22)</td> <td>0,31</td> <td>0,18; 0,56</td> </tr> </tbody> </table>		Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib		Endpunkt	Studie Nivolumab	OR (SE)	Studie Vemurafenib	OR (SE)	OR	95% KI	Jegliches UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	0,93 (1,47)	BRIM3	3,74 (1,46)	0,25	0,09; 0,72	Studie 066 (100 Tage Follow-up)	1,09 (1,49)	0,29	0,10; 0,85	Schwerwiegende UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	0,81 (1,24)	BRIM3	2,56 (1,22)	0,31	0,18; 0,56	
	Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib																													
Endpunkt	Studie Nivolumab	OR (SE)	Studie Vemurafenib	OR (SE)	OR	95% KI																												
Jegliches UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	0,93 (1,47)	BRIM3	3,74 (1,46)	0,25	0,09; 0,72																												
	Studie 066 (100 Tage Follow-up)	1,09 (1,49)			0,29	0,10; 0,85																												
Schwerwiegende UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	0,81 (1,24)	BRIM3	2,56 (1,22)	0,31	0,18; 0,56																												

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)	
		Studie 066 (100 Tage Follow-up)	0,86 (1,23)			0,34	0,19; 0,59
	Therapieabbruch wegen UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	0,52 (1,48)	BRIM3	1,35 (1,46)	0,39	0,13; 1,12
		Studie 066 (100 Tage Follow-up)	0,52 (1,48)			0,39	0,13; 1,12
<p>DTIC = Dacarbazin; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; SE = Standardfehler (Standard Error)</p>							
<p>Tabelle 3: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Verträglichkeit ohne Berücksichtigung der Progressionsereignisse aus RCT – RR</p>							
	Nivolumab vs. DTIC	Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		

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)
	Endpunkt	Studie Nivolumab	RR (SE)	Studie Vemurafenib	RR (SE)	RR	95% KI
	Jegliches UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	1,00 (1,03)	BRIM3	1,08 (1,02)	0,92	0,86; 0,98
		Studie 066 (100 Tage Follow-up)	1,01 (1,03)			0,93	0,87; 0,99
	Schwerwiegende UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	0,86 (1,16)	BRIM3	2,05 (1,17)	0,42	0,27; 0,64
		Studie 066 (100 Tage Follow-up)	0,91 (1,14)			0,44	0,30; 0,66
	Therapieabbruch wegen	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	0,55 (1,44)	BRIM3	1,33 (1,43)	0,41	0,15; 1,12

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 rowspan="2">UE</td> <td>up)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studie 066 (100 Tage Follow-up)</td> <td>0,55 (1,44)</td> <td></td> <td></td> <td>0,41</td> <td>0,15; 1,12</td> </tr> </table> <p>DTIC = Dacarbazin; KI = Konfidenzintervall; RR = Relatives Risiko; SE = Standardfehler (Standard Error)</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Verträglichkeit ohne Berücksichtigung der Progressionsereignisse aus RCT – RD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Nivolumab vs. DTIC</th> <th colspan="2">Vemurafenib vs. DTIC</th> <th colspan="2">Nivolumab vs. Vemurafenib</th> </tr> <tr> <th>Studie Nivolumab</th> <th>RD (SE)</th> <th>Studie Vemurafenib</th> <th>RD (SE)</th> <th>ARR</th> <th>95% KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Jegliches UE</td> <td>Studie 066 (30 Tage Follow-up)</td> <td>-0,00 (0,03)</td> <td rowspan="2">BRIM3</td> <td rowspan="2">0,07 (0,02)</td> <td>-0,07</td> <td>-0,13; -0,02</td> </tr> <tr> <td>Studie 066 (100 Tage)</td> <td>0,01 (0,02)</td> <td>-0,06</td> <td>-0,12; -0,01</td> </tr> </tbody> </table>	UE	up)						Studie 066 (100 Tage Follow-up)	0,55 (1,44)			0,41	0,15; 1,12	Endpunkt	Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib		Studie Nivolumab	RD (SE)	Studie Vemurafenib	RD (SE)	ARR	95% KI	Jegliches UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	-0,00 (0,03)	BRIM3	0,07 (0,02)	-0,07	-0,13; -0,02	Studie 066 (100 Tage)	0,01 (0,02)	-0,06	-0,12; -0,01	
UE	up)																																						
	Studie 066 (100 Tage Follow-up)	0,55 (1,44)			0,41	0,15; 1,12																																	
Endpunkt	Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib																																		
	Studie Nivolumab	RD (SE)	Studie Vemurafenib	RD (SE)	ARR	95% KI																																	
Jegliches UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	-0,00 (0,03)	BRIM3	0,07 (0,02)	-0,07	-0,13; -0,02																																	
	Studie 066 (100 Tage)	0,01 (0,02)			-0,06	-0,12; -0,01																																	

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)	
		Follow-up)						
	Schwerwiegende UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	-0,05 (0,05)	BRIM3	0,17 (0,04)	-0,22	-0,33; -0,10	
		Studie 066 (100 Tage Follow-up)	-0,04 (0,05)			-0,21	-0,32; -0,09	
	Therapieabbruch wegen UE	Studie 066 (30 Tage Follow-up)	-0,04 (0,03)	BRIM3	0,01 (0,02)	-0,05	-0,11; 0,00	
		Studie 066 (100 Tage Follow-up)	-0,04 (0,03)			-0,05	-0,11; 0,00	
	ARR = Absolute Risikoreduktion; DTIC = Dacarbazin; KI = Konfidenzintervall; RD = Risikodifferenz; SE = Standardfehler (Standard Error)							

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 18, Zeile 9-12 und Seite 18, Zeile 19-26	<p>Fragestellung 1: Fazit und vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und DTIC vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms ist ebenso gegeben wie die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien CA209-066 und BRIM3, so dass die Studien in einem indirekten Vergleich verwendet werden können. Dieser indirekte Vergleich von Nivolumab gegen Vemurafenib mit dem gemeinsamen Brückenkomparator DTIC bestätigt auch in den neuen Analysen bezüglich des weiteren Datenschnitts zum Gesamtüberleben als auch in den neuen Analysen zu unerwünschten Ereignissen unter Ausschluss der Progressionsereignisse mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 und 100 Tagen nach Beendigung der Behandlung konsistent die Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen. Im Gesamtüberleben zeigt sich kein konsistenter Vorteil aber auch kein Nachteil gegenüber Vemurafenib, in den unerwünschten Ereignissen findet sich dagegen wiederum ein erheblich geringerer Schaden in den SUE bei Verwendung von Nivolumab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit der Studien wird der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Somit liegen keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib vor.</p> <p>Es liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznut-</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)
	<p>zens von Nivolumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF V600 mut Melanom vor. Deshalb gibt es für diese Patienten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</p> <p>Dementgegen leitet der pU für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF V600 mut Melanom einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 18)</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen verwertbare Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Vemurafenib vor.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, da es sich um eine deutliche Verbesserung der Verträglichkeit bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber der ZVT Vemurafenib handelt. Dieser therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.</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)
Textstellen werden zu den einzelnen Anmerkungen im Folgenden genannt.	<p>Fragestellung 2: Direkter Vergleich bei therapienaiven BRAF-negativen Patienten – Studie CA209-066</p> <p>B-MS legt mit der Studie CA209-066 adäquate Evidenz vor, um einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Verträglichkeit gegenüber DTIC unabhängig vom Geschlecht zu belegen. Zudem zeigt sich eine positive Tendenz in den Endpunkten Lebensqualität und Morbidität.</p> <p>Das IQWiG bewertet den Endpunkt Gesamtüberleben allerdings als hoch verzerrt, erachtet die vorgelegten Analysen zu den UE als nicht verwertbar und nimmt eine Aufteilung der Patientenpopulation nach Geschlecht mit unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Des Weiteren scheint das IQWiG bei der Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab Wahrscheinlichkeit und Ausmaß zu vermengen. Diesem Vorgehen widerspricht B-MS. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>
Seite 5, Zeile 26-28 und Seite 24, Zeile	<p>Anmerkung 2.1: Niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie CA209-066</p> <p>Nach Ansicht von B-MS ist der Endpunkt der Studie CA209-066 nicht verzerrt, obwohl die Studie aufgrund des gezeigten Überlebensvorteils auf Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) vorzeitig beendet wurde.</p> <p>Das IQWiG bewertet den Endpunkt Gesamtüberleben wegen des</p>	<p>Die Studie wurde aufgrund des Datenschnitts vom 23.05.2014, der einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab aufzeigte, vorzeitig beendet. Die Studie wurde zum 01.07.2014 entblindet und den Patienten des Dacarbazin-Arms eine Weiterbehandlung mit Nivolumab angeboten. Die vorliegende Bewertung</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)
16-19 und Seite 31, Zeile 5-7 und Seite 66, Zeile 10-14 und Seite 74, Zeile 14-18 und Seite 75, Zeile 9-17	<p>ungeplanten vorzeitigen Beendens der Studie aufgrund einer frühzeitigen Zwischenauswertung der Gesamtmortalität ohne a priori festgelegtes Abbruchkriterium als hoch verzerrt. Dadurch sei das Fehlerniveau 1. Art nicht eingehalten. Das IQWiG führt weiterhin aus, dass die vorzeitige Beendigung zwar aufgrund eines Vorteils im Gesamtüberleben erfolgte, es aber problematisch sei, dass diese aufgrund einer regelmäßigen Beurteilung unverblindeter Daten durch das DMC und damit weiterer ungeplanter Analysen erfolgte. Mit Bezug auf den European Public Assessment Report (EPAR) [6] wird angemerkt, dass auch die EMA die oben genannten Aspekte als problematisch angesehen habe.</p> <p>Es ist zu betonen, dass die unverblindeten Zwischenauswertungen der Daten durch das DMC a priori geplant waren, dies ist Standard in großen onkologischen Studien. Ungeplant war somit nur die Empfehlung, auf der Basis dieser Auswertungen die Studie vorzeitig zu beenden, anstatt den geplanten Zeitpunkt zur Abbruchentscheidung bei 218 Todesfällen abzuwarten.</p> <p>Darüber hinaus ist das Fehlerniveau 1. Art trotz der ungeplanten Beendigung der Studie auf Basis der zusätzlichen vorzeitigen Interims-Analyse im Juni 2014 mit den Daten vom Mai 2014 mit 110 Todesfällen (35 % von insgesamt 312 erwarteten Todesfällen) sehr wohl eingehalten. So zeigt die O'Brien-Fleming-Grenze, die auf einer Lan-DeMets-Spending-Funktion basiert, für die 110 Todesfälle einen zu erreichenden, für multiples Testen adjustierten p-Wert von 0,00032 (Hazard Ratio = 0,50). Die vorzeitige Analyse des Gesamtüberlebens basierend auf den 110 Todesfällen erreicht ein Hazard Ratio von 0,46 (95 %-KI: 0,31; 0,69) und einen p-Wert von 0,000085 und ist somit unterhalb dieser für multiples Testen adjus-</p>	<p>basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24.06.2014 und somit auf Daten, die noch nicht von der Entblindung und dem Behandlungswechsel betroffen sind. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden zudem die vorgelegten Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 15.07.2015 ergänzend herangezogen.</p> <p><i>Zur Aussagesicherheit:</i></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 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>

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>tierten Signifikanzschwelle. Auch unter der Annahme der Durchführung von zwei Interims-Analysen (eine bei 110 Todesfällen und eine bei 218 Todesfällen, d.h. bei 70 % von insgesamt 312 erwarteten Todesfällen) bleibt somit das Signifikanzniveau für die finale Analyse des Gesamtüberlebens bei 312 Todesfällen annähernd unverändert bei $p = 0,0455$ (Hazard Ratio = 0,80) [6] (S. 59), so dass der Fehler 1. Art mit der ungeplanten vorzeitigen Interimsanalyse insgesamt eingehalten ist.</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass die EMA sich zwar kritisch mit den statistischen Aspekten der zusätzlichen Analysen auch durch das DMC auseinandergesetzt hat, jedoch aufgrund der Konsistenz der Daten zum Gesamtüberleben und der überzeugenden Effektivität das oben beschriebene Vorgehen akzeptiert und schlussfolgert, dass eine hohe Verzerrung des Endpunktes unwahrscheinlich ist: <i>„The CHMP was concerned that from a statistical point of view, carrying out an unplanned interim analysis and altering the conduct of the study based on this analysis under the DMC which monitored every month the mortality, was questionable and would introduce uncertainties such as the potential for informative bias. The O’Brien-Fleming based-analysis in the original SAP did not take into account the 9 reviews that were conducted by the DMC. However, the CHMP concluded that the consistency of the data observed for overall survival, the subgroup analyses and the support of secondary variables, the effect observed was compelling and that major biases were unlikely.”</i> [6] (S. 97).</p> <p>Fazit: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig einzustufen, da das Fehlerniveau 1. Art auch mit der frühzeitigen Interimsanalyse nach 110 Todesfällen und der dar-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
<p>aus folgenden Beendigung der Studie eingehalten wird und die Daten zum Gesamtüberleben über die Analysen hinweg konsistent sind.</p> <p>Seite 6, Zeile 23 bis Seite 7, Zeile 3 und Seite 7, Zeile 8-11 und Seite 7, Zeile 14-19 und Seite 9, Zeile 1-5 und</p>	<p>aus folgenden Beendigung der Studie eingehalten wird und die Daten zum Gesamtüberleben über die Analysen hinweg konsistent sind.</p> <p>Anmerkung 2.2: UE-Auswertungen ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>Das IQWiG bewertet die Analysen der unerwünschten Ereignisse (UE) aufgrund enthaltener Ereignisse, die zum Progress der Grunderkrankung gehören, nicht: <i>„Die in Modul 4 A vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Grad ≥ 3)] und Therapieabbruch wegen UE) sind aufgrund des hohen Anteils von erfassten Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar. So ist beispielsweise die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) mit den bevorzugten Benennungen (PT) Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom die mit Abstand häufigste Kategorie der SUE. Auch bei den Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind diese Ereignisse häufig aufgetreten. Für eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin wären UE-Auswertungen ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankungen notwendig gewesen. Auf Basis geeigneter Auswertungen wäre dann auch eine Abwägung von Nutzen und Schaden von Nivolumab gegenüber</i></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): „Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom“. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese unerwünschten Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung insgesamt einen signifikanten Anteil ausmachen, wird dieses Vorgehen hinsichtlich einer vergleichenden Bewertung als nicht adäquat beurteilt. Für die vorliegenden Bewertungen werden die Analysen herangezogen, die der pharmazeutische Unternehmer in der vorliegenden schriftlichen Stellungnahme vorgelegt hat, in denen unerwünschte Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ausgeschlossen wurden.</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 31, Zeile 15-18 und Seite 35, letzter Absatz bis Seite 36, Zeile 2 und Seite 36, Zeile 2-8 und Seite 36, Zeile 8-31 und Seite	<p><i>Dacarbazin möglich.</i>“ (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 6)</p> <p>B-MS widerspricht dieser Ansicht und ist überrascht über die so begründete Nicht-Berücksichtigung der Analysen der UE, die nach dem Wissen von B-MS das IQWiG erstmals zeitgleich im Bewertungsbericht zu Ceritinib [7] aussprach und somit als Präzedenz nicht vorlag.</p> <p>Bei klinischen Studien in onkologischen Erkrankungen kann durchaus es vorkommen, dass Prüfarzte im Rahmen des jeweils spezifischen Studienprotokolls ein Progress der Grunderkrankung als (S)UE dokumentieren, insbesondere wenn es zu einer Hospitalisierung kommt oder das Leben gefährdet ist. So kann B-MS dies für die Studien zur eigenen Substanz Ipilimumab (z.B. [8]) am besten nachvollziehen, es ist aber auch transparent beispielsweise in den Studien zur Nutzenbewertung zu Abirateronacetat vom 29.03.2012 [9] oder zu Axitinib vom 21.03.2013 [10].</p> <p>Insofern geht B-MS nach wie vor davon aus, dass die gewählte Hauptanalyse (Tabelle 4-43 in Modul 4 A) korrekt und daher geeignet ist, einen Zusatznutzen von Nivolumab abzuleiten. So zeigten sich folgende Ergebnisse (Tabelle 4-43 in Modul 4 A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,69 (95 %-KI: 0,57; 0,85), p = 0,0006 • UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,62 (95 %-KI: 0,45; 0,85), p = 0,0032 • Schwerwiegende UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,60 (95 %-KI: 0,43; 0,84), p = 0,0026 	

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)
70, Zeile 12 bis Seite 71, Zeile 4 und Seite 72, Zeile 5- 10 und Seite 74, Zeile 18-25 und Seite 76, Zeile 26-30	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch wegen UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,46 (95 %-KI: 0,24; 0,90), p = 0,0207 <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. Die Analysen ausschließlich der UE mit kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation (Arzneimittelnebenwirkungen, NW) sind daher nach Ansicht von B-MS die geeigneten Analysen, um den Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie bereinigt abzuschätzen. So zeigten sich folgende Ergebnisse (Tabelle 4-45 in Modul 4 A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche NW: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,69 (95 %-KI: 0,55; 0,86), p = 0,0021 • NW Grad 3-4: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,44 (95 %-KI: 0,26; 0,76), p = 0,0024 • Schwerwiegende NW: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,80 (95 %-KI: 0,41; 1,54), p = 0,5024 • Therapieabbruch wegen NW: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,50 (95 %-KI: 0,15; 1,62), p = 0,2387 <p>B-MS hat dennoch – als zusätzliche Sensitivitätsanalyse – gemäß der Aufforderung des IQWiG die Analysen der UE um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei ist konservativ vorgegangen worden. Nur solche Preferred Terms (PT) aus der Kategorie der primären Organklasse (SOC) „NEOPLASMS BENIGN, MALIG-</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>NANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)</i>“, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung des malignes Melanom 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 frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit großer Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht findet sich in der folgenden Tabelle:</p> <p>Tabelle 5: 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="273 853 1153 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="273 853 716 933">Ausgeschlossene Preferred Terms¹</th> <th data-bbox="725 853 1153 933">Nicht-ausgeschlossene Preferred Terms¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="273 940 716 1045">Metastases to central nervous system (Metastasen im zentralen Nervensystem)</td> <td data-bbox="725 940 1153 1045">Acrochordon (Saitenwarze)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1051 716 1125">Malignant melanoma (Malignes Melanom)</td> <td data-bbox="725 1051 1153 1125">Adenocarcinoma of colon (Adenokarzinom des Dickdarms)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1131 716 1204">Metastases to lymph nodes (Lymphknotenmetastasen)</td> <td data-bbox="725 1131 1153 1204">Adenoid cystic carcinoma (adenoid-zystisches Karzinom)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1211 716 1284">Metastases to skin (Hautmetastasen)</td> <td data-bbox="725 1211 1153 1284">Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1291 716 1364">Metastatic pain (Metastasenschmerzen)</td> <td data-bbox="725 1291 1153 1364">Bowen's disease (Morbus Bowen)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1370 716 1390">Metastases to liver (Lebermeta-</td> <td data-bbox="725 1370 1153 1390">Brain neoplasm (intrakranielle</td> </tr> </tbody> </table>	Ausgeschlossene Preferred Terms¹	Nicht-ausgeschlossene Preferred Terms¹	Metastases to central nervous system (Metastasen im zentralen Nervensystem)	Acrochordon (Saitenwarze)	Malignant melanoma (Malignes Melanom)	Adenocarcinoma of colon (Adenokarzinom des Dickdarms)	Metastases to lymph nodes (Lymphknotenmetastasen)	Adenoid cystic carcinoma (adenoid-zystisches Karzinom)	Metastases to skin (Hautmetastasen)	Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom)	Metastatic pain (Metastasenschmerzen)	Bowen's disease (Morbus Bowen)	Metastases to liver (Lebermeta-	Brain neoplasm (intrakranielle	
Ausgeschlossene Preferred Terms¹	Nicht-ausgeschlossene Preferred Terms¹															
Metastases to central nervous system (Metastasen im zentralen Nervensystem)	Acrochordon (Saitenwarze)															
Malignant melanoma (Malignes Melanom)	Adenocarcinoma of colon (Adenokarzinom des Dickdarms)															
Metastases to lymph nodes (Lymphknotenmetastasen)	Adenoid cystic carcinoma (adenoid-zystisches Karzinom)															
Metastases to skin (Hautmetastasen)	Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom)															
Metastatic pain (Metastasenschmerzen)	Bowen's disease (Morbus Bowen)															
Metastases to liver (Lebermeta-	Brain neoplasm (intrakranielle															

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)
	stasen)	Neoplasie)
	Metastatic malignant melanoma (metastasierendes malignes Melanom)	Brain neoplasm malignant (intrakranielle maligne Neoplasie)
	Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)*	Breast cancer (Brustkrebs)
	Malignant melanoma in situ (Malignes Melanom in situ)	Colon adenoma (Kolonadenom)
	Metastases to bone (Knochenmetastasen)	Dysplastic naevus (dysplastischer Naevus)
	Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen)	Fibromatosis (Fibromatose)
	Metastasis (Metastasen)	Fibrous histiocytoma (fibröses Histiozytom)
	Tumour pain (Tumorschmerz)	Haemangioma (Hämangiom)
		Haemangioma of skin (Kutanes Hämangiom)
		Infected neoplasm (entzündliche Neoplasie)
		Keratoacanthoma (Keratoakanthom)
		Lipoma (Lipom)
		Malignant pleural effusion (maligner Pleuraerguss)

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)
	Melanocytic naevus (Melanozytennaevus)	
	Monoclonal gammopathy (monoklonale Gammopathie)	
	Neoplasm (Neoplasie)	
	Neoplasm malignant (Maligne Neoplasie)	
	Prostata cancer (Prostatakrebs)	
	Pyogenic granuloma (Pyogenes Granulom)	
	Seborrhoeic keratosis (seborrhoische Keratose)	
	Skin neoplasm bleeding (Blutung einer kutanen Neoplasie)	
	Skin papilloma (Hautpapillom)	
	Squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom)	
	Squamous cell carcinoma of skin (Plattenepithelkarzinom der Haut)	
	Thyroid neoplasm (Neoplasie der Schilddrüse)	
	Tumour associated fever (Tumor-assoziiertes Fieber)	
	Tumour fistulisation (Tumor mit	

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" data-bbox="280 397 1153 718"> <tr> <td data-bbox="280 397 716 434"></td> <td data-bbox="725 397 1153 434">Fistelbildung)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 440 716 509"></td> <td data-bbox="725 440 1153 509">Tumour haemorrhage (Tumorblutung)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 515 716 558"></td> <td data-bbox="725 515 1153 558">Tumour rupture (Tumorruptur)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 564 716 638"></td> <td data-bbox="725 564 1153 638">Tumour ulceration (Tumorulceration)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 644 716 718"></td> <td data-bbox="725 644 1153 718">Uterine leiomyoma (Leiomyom des Uterus)</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 724 1153 826"> ¹:Preferred Terms (bevorzugte Begriffe) auf Deutsch (freie Übersetzung) in Klammern. * gemäß der Empfehlung des IQWiG ausgeschlossen </p> <p data-bbox="280 861 1153 957"> Es zeigen sich folgende Ergebnisse bei Auswertung mit Ausschluss des Progresses der Grunderkrankung bis 30 Tage nach Behandlungsende (siehe Tabelle A1 im Anhang): </p> <ul data-bbox="280 973 1153 1308" style="list-style-type: none"> • Jegliches UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,70 (95 %-KI: 0,57; 0,86), p = 0,0009 • UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,63 (95 %-KI: 0,45; 0,87), p = 0,0046 • Schwerwiegende UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,64 (95 %-KI: 0,44; 0,92), p = 0,0150 • Therapieabbruch wegen UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,43 (95 %-KI: 0,20; 0,91), p = 0,0230 <p data-bbox="280 1332 1153 1396"> Ergänzend wurde gemäß der Diskussion des IQWiG die erweiterte Beobachtungsdauer von 100 Tagen nach Ende der Studienmedika- </p>		Fistelbildung)		Tumour haemorrhage (Tumorblutung)		Tumour rupture (Tumorruptur)		Tumour ulceration (Tumorulceration)		Uterine leiomyoma (Leiomyom des Uterus)	
	Fistelbildung)											
	Tumour haemorrhage (Tumorblutung)											
	Tumour rupture (Tumorruptur)											
	Tumour ulceration (Tumorulceration)											
	Uterine leiomyoma (Leiomyom des Uterus)											

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>tion betrachtet. Es zeigen sich folgende Ergebnisse bei Auswertung mit Ausschluss des Progresses der Grunderkrankung (siehe Tabelle A2 im Anhang):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,71 (95 %-KI: 0,58; 0,88), p = 0,0019 • UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,70 (95 %-KI: 0,52; 0,94), p = 0,0176 • Schwerwiegende UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,72 (95 %-KI: 0,52; 0,99), p = 0,0421 • Therapieabbruch wegen UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,50 (95 %-KI: 0,24; 1,04), p = 0,0589 <p>Alle Analysen der UE zeigen konsistente Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts Verträglichkeit zu Gunsten von Nivolumab. Insbesondere bei den besonders belastenden UE und NW vom Grad 3-4 sehen wir in allen Analysen einen Zusatznutzen gegenüber DTIC.</p> <p>Der erhebliche Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu DTIC, der sich beim Gesamtüberleben zeigt, wird also durch diesen robusten positiven Effekt von Nivolumab auch bei hinsichtlich der Verträglichkeit bestätigt.</p> <p>B-MS bittet den G-BA daher, die Analysen der UE (Hauptanalysen und Sensitivitätsanalysen) zu berücksichtigen und auch auf Basis der positiven Effekte von Nivolumab in den Endpunkten Verträglichkeit einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber DTIC abzuleiten.</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 6, Zeile 5-9 und Seite 9, Zeile 5-36 und Seite 34, letzter Absatz bis Seite 35, Zeile 7 und Seite 38,</p>	<p>Anmerkung 2.3: Subgruppenanalyse nach Geschlecht beim Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p>B-MS hat auf Basis der Zulassungsstudie CA209-066 einen erheblichen Zusatznutzen unabhängig vom Geschlecht belegt.</p> <p>Das IQWiG nimmt jedoch eine Aufteilung der Patientenpopulation nach Geschlecht vor, obwohl nur ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt (Interaktions-p-Wert = 0,187) und die Ergebnisse der Analyse für beide Subgruppen gleichgerichtet und statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab sind.</p> <p>Das IQWiG stuft das Ausmaß des Zusatznutzens bei Männern als „erheblich“ (Obergrenze des 95 %-KI des Hazard Ratio: 0,54) und bei Frauen als „gering“ ein, da die Obergrenze des 95 %-KI des Hazard Ratio mit 0,95 direkt auf der Grenze zwischen den Ausmaßen „beträchtlich“ und „gering“ liegt. Hierbei handelt es sich um die auf zwei Nachkommastellen gerundete Obergrenze.</p> <p>Bei Rundung auf vier Nachkommastellen beträgt die Obergrenze 0,9469. Damit wird die Grenze von 0,95 für die Einstufung des Zusatznutzens mit dem Ausmaß „beträchtlich“ unterschritten, weswegen der Zusatznutzen für die Frauen als „beträchtlich“ einzustufen wäre, sofern eine Effektmodifikation akzeptiert würde.</p>	<p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.07.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Demnach ist der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Da aus der statistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe Frauen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis mit gleicher Effektrichtung vorliegt und vor dem Hintergrund einer fehlenden, offenkundigen (patho-)physiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen, wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen.</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>Tabelle 17 und Seite 39, erster bis letzter Absatz und Seite 40, Zeile 9-17 und Seite 42, Zeile 9 bis Seite 43, Zeile 25 und Seite 76,</p>	<p>B-MS ist jedoch überzeugt, dass der Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben ausschließlich aus dem Ergebnis für die Gesamtpopulation abzuleiten ist; denn zum einen lag bei der Subgruppe Geschlecht nur ein Hinweis auf Interaktion vor, der ausschließlich quantitativer Natur war: Die Ergebnisse bei den Männern und Frauen sind gleichgerichtet und konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation (statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab). Somit besteht kein Hinweis auf einen echten Unterschied zwischen Männern und Frauen, und das Ergebnis des Interaktionstests ist als Zufallsbefund zu werten.</p> <p>Zum anderen ist erwartungsgemäß aufgrund der kleineren Patientenzahlen bei den Frauen (Nivolumab: n = 89; DTIC: n = 83) als bei den Männern (Nivolumab: n = 121; DTIC: n = 125) das 95 %-KI des HR bei den Frauen (0,3281; 0,9496) breiter als bei den Männern (0,2180; 0,5419).</p> <p>Fazit: Der Zusatznutzen ist für die Gesamtpopulation abzuleiten und ist aufgrund der Obergrenze des 95 %-KI des Hazard Ratio von 0,60 vom Ausmaß „erheblich“.</p> <p>B-MS bittet den G-BA in seiner Beschlussfassung neben der methodischen Begründung insbesondere zu berücksichtigen, dass es nach Kenntnis von B-MS darüber hinaus keinerlei belastbare Evidenz gibt, die einen Anhaltspunkt bietet, dass das Geschlecht in der Entscheidung zur Durchführung einer immunonkologischen Behandlung mit Nivolumab klinische Relevanz haben sollte.</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)
Zeile 31-32		
Seite 42, letzter Absatz	<p>Anmerkung 2.4: Wahrscheinlichkeit (Ergebnissicherheit) und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab</p> <p>Das IQWiG scheint bei der Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab Wahrscheinlichkeit und Ausmaß zu vermengen.</p> <p>So führt das IQWiG bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen für die Männer aus:</p> <p><i>„Für die Männer gibt es auf der Seite der positiven Effekte einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Darüber hinaus liegen keine verwertbaren Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass weitere Auswertungen zeigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben vollständig aufgewogen würde. Aufgrund der Unsicherheit bei der Interpretation der Nebenwirkungen ist eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden nicht möglich. Zudem gibt es auch keine anderen Ergebnisse, die zu einer Abwägung beitragen können, da die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht verwertbar sind. Daher wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf „beträchtlich“ herabgestuft und die Ergebnissicherheit „Hinweis“ aus der Ergebnissicherheit des</i></p>	<p>Das IQWiG wurde mit einer ergänzenden Bewertung von im Stel- lungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Unter Berück- sichtigung dieser Daten gelangt das IQWiG im Addendum zur Nut- zenbewertung zu einer anderen Gesamtaussage zum Zusatznutzen für die vorliegende Fragestellung (<i>siehe Abschnitt D.3 im vorliegen- den Dokument</i>).</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznut- zen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichsthera- pie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des phar- mazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbe- wertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungs- verfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie eines vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.</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 43, Zeile 19-25	<p><i>Endpunkts Gesamtüberleben übernommen.“ (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 42)</i></p> <p>Diesem Vorgehen widerspricht B-MS. Denn die Herabstufung vom Ausmaß „erheblich“ des Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben darf nicht aufgrund von Unsicherheit bei der Interpretation anderer patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen werden. Vielmehr ist hierfür gemäß Verfahrensordnung des G-BA [11] die Wahrscheinlichkeit (Ergebnissicherheit) des Zusatznutzens der adäquate Parameter. Daher hätte das IQWiG – unabhängig von der Akzeptanz der Aufteilung der Patientenpopulation nach Geschlecht – diese Herabstufung vom Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der vom IQWiG diskutierten Ergebnisunsicherheit aufgrund der vorgelegten Evidenz zum Endpunkt Verträglichkeit nicht vornehmen dürfen.</p> <p>Fragestellung 2: Fazit und vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Ausführungen haben gezeigt, dass der Endpunkt Gesamtüberleben <i>nicht</i> hoch, sondern im Gegenteil niedrig verzerrt ist und dass die insgesamt vorgelegten Analysen zu den UE verwertbar sind. B-MS sieht desweiteren weder eine methodische noch eine medizinische Rationale für die Aufteilung der Patientenpopulation nach Geschlecht und daher auch nicht für unterschiedliche Ergebnissicherheit und unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Abhängigkeit vom Geschlecht.</p> <p>Vielmehr begründen die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben sowie den unerwünschten Ereignissen einen Beleg für</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>einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber DTIC unabhängig vom Geschlecht. Diese Nutzenableitung, die auf dem Datenschnitt vom 24. Juni 2014 beruht, wird unterstützt von den Ergebnissen zum Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 15. Juli 2015. In der Zeit zwischen den beiden Datenschnitten waren 27 Patienten aus dem DTIC-Arm in den Nivolumab-Arm gewechselt. Trotz der Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab durch das Cross-Over wurde das HR von Nivolumab vs. DTIC von 0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,60), $p < 0,0001$ (Datenschnitt vom 24. Juni 2014, Tabelle 4-25 in Modul 4 A) bestätigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,43 (95 %-KI: 0,33; 0,57), $p = 0,0001$ (Datenschnitt vom 15. Juli 2015 <i>ohne</i> Zensierung der Cross-Over-Patienten, Tabelle A3 im Anhang) • Gesamtüberleben: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,32 (95 %-KI: 0,23; 0,45), $p = 0,0001$ (Datenschnitt vom 15. Juli 2015 <i>mit</i> Zensierung der Cross-Over-Patienten, Tabelle A4 im Anhang) <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Zusammenfassend ergibt sich für nicht vorbehandelte Männer, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für nicht vorbehandelte Frauen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.</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>Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der unabhängig vom Geschlecht einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht. (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 43)</p> <p>Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten im Vergleich zu DTIC sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 4-227 in Modul 4 A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben, • Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Verbesserung der Verträglichkeit (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalysen). <p>In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, da es sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTIC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Dieser therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.“</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 10, erster Absatz und Seite 51, letzter Absatz bis Seite 52, Zeile 12 und Seite 64, Zeile 22-24 und Seite 77, Zeile 1-12	<p>Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten</p> <p>B-MS legt adäquate Evidenz vor, um den Zusatznutzen von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten zu belegen.</p> <p>Laut IQWiG sei die Begründung von B-MS für das Nichtheranziehen der Studie CA209-037 zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht abschließend nachvollziehbar. Des Weiteren sei die Übertragung des Zusatznutzens bei therapienaiven auf vorbehandelte Patienten nicht möglich, da sich die Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten (indirekter Vergleich vs. Vemurafenib, direkter Vergleich vs. DTIC in Studie CA209-066, direkter Vergleich vs. Ipilimumab in Studie CA209-067) nicht ohne weiteres auf vorbehandelte Patienten übertragen ließen. Somit lägen keine verwertbaren Daten vor und folglich sei ein Zusatznutzen von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten nicht belegt. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagene Änderung werden im Folgenden dargestellt.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</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 8, erster Absatz und Seite 8, Zeile 6-12 und Seite 8, Zeile 12-19 und Seite 45, Zeile 16-25 und Seite 50, letzter Absatz bis Seite 51,	<p>Anmerkung 3.1: Ausschluss der Studie CA209-037 wegen Nichteignung</p> <p>B-MS hat die Studie CA209-037 von der Nutzenbewertung wegen der folgenden verzerrenden Aspekte in der Studie, die bereits in Abschnitt 4.3.1.3.4 von Modul 4 A ausführlich beschrieben wurden, ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das offene Design der Studie, das entscheidend zu unterschiedlich hohen Abbruchquoten beigetragen hat; • unterschiedlich hohe Abbruchquoten in den Behandlungs-Armen (23,3 % im Arm Therapie nach Wahl des Arztes bzw. 19,7 % im DTIC-Arm gegenüber 1,5 % im Nivolumab-Arm); • unterschiedliche Verteilung der prognostischen Faktoren in den Studienarmen trotz Randomisierung (z. B. hatten 13,5 % der Patienten im Arm Therapie nach Wahl des Arztes bzw. 16,1 % im DTIC-Arm Hirnmetastasen gegenüber 20,2 % der Patienten im Nivolumab-Arm); • Möglichkeit des Wechsels zu einer Anti-PD-L1-Therapie im DTIC-Arm. So erhielten 31,6 % der Patienten im Arm Therapie nach Wahl des Arztes bzw. 30,4 % der Patienten im DTIC-Arm eine nachfolgende Anti-PD1-Behandlung (v.a. mit Pembrolizumab) gegenüber 5,5 % der Patienten im Nivolumab-Arm. Speziell für das Gesamtüberleben wurde damit bei einem Drittel der Patienten quasi Nivolumab mit Pembrolizumab verglichen, wodurch das Ergebnis hochgradig verzerrt ist; 	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zum einen die Studie CA209-037 vor. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie in die Patienten, die bereits wegen des fortgeschrittenen Melanoms behandelt worden waren, eingeschlossen wurden. In dieser Studie mit zwei Behandlungsgruppen wurde eine Therapie mit Nivolumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes verglichen. Für die Therapie nach Wahl des Arztes standen dem Studienarzt dabei Dacarbazin als Monotherapie oder Carboplatin + Paclitaxel als Kombinations-therapie zur Auswahl. Die Kombination Carboplatin + Paclitaxel ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation vorgelegt, in der die mit Carboplatin + Paclitaxel behandelten Patienten ausgeschlossen wurden. Bei den mit Nivolumab behandelten Patienten wurde jedoch die gesamte Studienpopulation in die Auswertung einbezogen, womit unberücksichtigt blieb, dass sich auch diese Population aufteilt in Patienten, für die vor der Randomisierung nach Wahl des Studienarztes entweder eine Behandlung mit Dacarbazin oder mit Carboplatin + Paclitaxel vorgesehen war. Somit führt dieses Vorgehen zu einem Bruch der Randomisierung und von einer Balance der Patientencharakteristika in den zu vergleichen Gruppen kann deshalb nicht mehr ausgegangen werden.</p> <p>Zusammengefasst sind die vorgelegten Ergebnisse aus Studie</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 2 und Seite 51, Zeile 3-22 und Seite 51, Zeile 23-27 und Seite 62, Zeile 19 bis Seite 63, Zeile 26 und Seite 63, Zeile 27-32</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aufhebung der stratifizierten Randomisierung (Verkleinern der Population durch das Akzeptieren nur von DTIC als ZVT). <p>Das IQWiG stimmt dieser Einschätzung in Teilen zu: „Der pU führt neben der dargestellten Aufhebung der Randomisierung durch die die von ihm durchgeführte Selektion der Teilpopulation folgende Punkte auf, die aus seiner Sicht das Verzerrungspotenzial der Studie erhöhen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterschiedlich hohe Abbruchquoten in den Behandlungs-Armen, ▪ unterschiedliche Verteilung der prognostischen Faktoren in den Studienarmen trotz Randomisierung sowie die ▪ Möglichkeit des Wechsels zu einer Anti-PD-L1-Antikörper-Therapie im Dacarbazin-Arm. <p>Dem pU wird insofern gefolgt, als die von ihm genannten Aspekte Einfluss auf das Verzerrungspotenzial einer Studie sowie einzelner Endpunkte haben können.</p> <p>Das IQWiG führt allerdings zur Nichtnachvollziehbarkeit des Ausschlusses der Studie CA209-037 von der Nutzenbewertung v.a. folgendes Argument an:</p> <p>„Die relevante Teilpopulation der Studie CA209-037 besteht aus Patienten, für die der Prüfarzt vor der Randomisierung Dacarbazin als Therapie nach Wahl des Arztes vorgesehen hatte. Dies sind 111 (40,8 %) der 272 Patienten im Nivolumab-Arm und 56 (42,1 %) der 133 Patienten im Vergleichsarm. Der pU legt im Modul 4 A des Dossiers zwar für den Vergleichsarm die Daten der relevanten Teil-</p>	<p>CA209-037 nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer patienten-individuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie – beurteilen zu können.</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>population vor. Für den Nivolumab-Arm legt er aber Daten der gesamten Patientenpopulation vor und nicht für die 111 Patienten im Nivolumab-Arm, für die der Prüfarzt vor der Randomisierung Dacarbazin als Therapie nach Wahl des Arztes vorgesehen hatte. Damit ist die mit der Randomisierung bezweckte Balance der Patientencharakteristika in den Studienarmen nicht gewährleistet. Dies erkennt der pU selbst und führt dies als einen Grund für eine potenzielle Verzerrung der Studie an. Dem pU wäre es aber möglich, die sich entsprechenden Teilpopulationen aus den Studienarmen zu selektieren. Für diese Teilpopulationen wäre dann eine valide Randomisierung gegeben. Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie CA209-037 sind wegen der Aufhebung der Randomisierung für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.“</i> (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 50-51)</p> <p>Insbesondere das Argument vom IQWiG „<i>Dem pU wäre es aber möglich, die sich entsprechenden Teilpopulationen aus den Studienarmen zu selektieren. Für diese Teilpopulationen wäre dann eine valide Randomisierung gegeben.</i>“ ist nicht nachvollziehbar. Denn bei der Studie CA209-037 handelte es sich um eine stratifizierte Randomisierung mit den Stratifizierungsfaktoren PD-L1-Status, BRAF-V600-Mutationsstatus Status und vorheriges bestes Ansprechen auf die Behandlung mit einem Anti-CTLA-4-Antikörper, die auf die gesamte Nivolumab-Gruppe und die jeweilige gesamte Vergleichsgruppe angewendet wurde. Daher wäre selbst dann keine valide Randomisierung gegeben, wenn B-MS auch in der Nivolumab-Gruppe nur die Patienten selektiert hätte, für die der Prüfarzt DTIC gewählt hätte. Um zumindest für den Nivolumab-Arm noch eine ausreichende Gruppengröße nach der durchgeführten Fallzahl-Berechnung zu erhalten, hat sich B-MS entschieden, die ge-</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>Seite 8, Zeile 20-26 und Seite 11, Zeile 20 bis Seite 12, Zeile 3 und Seite 46, Zeile 3-9 und Seite 51,</p>	<p>samte Gruppe zu analysieren. Für die Vergleichsgruppe war das aufgrund der Einschränkungen durch den Zulassungsstatus leider nicht möglich, so dass diese Gruppe geteilt werden musste.</p> <p>Anmerkung 3.2: Übertragung des Zusatznutzens bei therapienaiven auf vorbehandelte Patienten</p> <p>Das IQWiG folgt der von B-MS vorgenommenen Operationalisierung der Therapie nach Wahl des Arztes durch Spezifizierung als Vemurafenib, Ipilimumab oder DTIC und führt hierzu aus: <i>„Der pU operationalisiert dies, indem er die Therapieoptionen Ipilimumab, Vemurafenib sowie Dacarbazin betrachtet. Als weiteres zugelassenes Chemotherapeutikum im Anwendungsgebiet des metastasierenden malignen Melanoms steht Lomustin als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Verfügung. Die Fachinformation enthält jedoch keine Angaben zu den weiteren Bestandteilen der Kombinationstherapie. Weiterhin zugelassen für vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, ist Dabrafenib. Da der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, Vemurafenib bestimmt hat, ist nachvollziehbar, dass Dabrafenib bei der Bestimmung der patientenindividuellen Therapie nicht einbezogen wird.“</i></p> <p>Ausgehend von den Therapieoptionen Ipilimumab, Vemurafenib sowie DTIC wurde als bestverfügbare Evidenz daher die vorliegende Evidenz bei therapienaiven Patienten herangezogen, weil davon</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zum anderen zusätzlich die beiden direkt vergleichenden Studien mit nicht vorbehandelten Patienten zum Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin (Studie CA209-066) und Nivolumab vs. Ipilimumab (Studie CA209-067) sowie den indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber Vemurafenib, ebenfalls mit nicht vorbehandelten Patienten. Diesbezüglich legt der pharmazeutische Unternehmer eine qualitative Übertragbarkeit der Ergebnisse von therapienaiven auf vorbehandelte Patienten dem Nachweis eines Zusatznutzens zugrunde.</p> <p>Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Merkmal der Vortherapie und somit Unterschiede zwischen nicht vorbehandelten (therapienaiven) und vorbehandelten Patienten keinen Einfluss sowohl auf die Therapieeffekte von Nivolumab als auch der jeweiligen Vergleichstherapie haben soll. Wie auch vom pharmazeutischen Unternehmer angemerkt, unterscheiden sich die Patienten z.B. hinsichtlich der Krankheitsschwere. Zudem entspricht die Vergleichstherapie in den Stu-</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 27-29 und Seite 55, Zeile 25-31 und Seite 56, Zeile 9-14 und Seite 58, Zeile 26-32 und Seite 60, Zeile 6-11 und Seite 64,</p>	<p>ausgegangen wird, dass eine Vorbehandlung keine aufhebende Auswirkung auf die Überlegenheit in Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von Nivolumab im Vergleich zu Vemurafenib, DTIC sowie Ipilimumab hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse der Fragestellung 1 (indirekter Vergleich von Nivolumab vs. Vemurafenib; BRAF-V600-Mutation-positive Patienten) • Ergebnisse der Fragestellung 2 (direkter Vergleich von Nivolumab vs. DTIC; BRAF-V600-Mutation-negative Patienten) • Ergebnisse der Ergänzung zur Fragestellung 2 (direkter Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab; BRAF-V600-Mutation-negative Patienten) <p>Die Berechtigung dieses Vorgehens der qualitativen Übertragung der Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten wird im Folgenden zusammenfassend begründet (s. auch Abschnitt 4.3.1.3.4 von Modul 4 A):</p> <p>Es liegen Daten einer Phase-III-Studie (CA209-037) und von zwei Phase-I-Studien (CA209-003 und -006) bei vorbehandelten Patienten vor, welche die grundsätzliche Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten zeigen (Abschnitte 4.3.1.3.4 und 4.3.1.3.5.1 von Modul 4 A).</p> <p>Mangels einer RCT bei vorbehandelten Patienten, die Nivolumab mit allen denkbaren zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) vergleicht, hat B-MS eine Gesamtschau verfügbarer Evidenz für die Bewertung vorgenommen. Der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der jeweiligen ZVT, die bei vorbehandelten Patienten in</p>	<p>dien CA209-066 und Studie CA209-067 sowie in dem indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten – einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungs-status und der jeweiligen Vortherapie.</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 9-21 und Seite 79, Zeile 4-8 und Seite 83, Zeile 23-33</p>	<p>Frage kommt, wird daher gegenüber den identischen ZVT bei therapie-naiven Patienten durch den signifikanten Nachweis mit den obengenannten Studien belegt.</p> <p>Dieses Vorgehen findet sich auch im Bewertungsverfahren zu Vemurafenib. Hierbei wurde ein Zusatznutzen für Vemurafenib beschlossen, der sich ohne Unterscheidung auf therapie-naive und vorbehandelte Patienten bezieht, obwohl mit der RCT BRIM3 ein direkter Vergleich mit der ZVT ausschließlich bei therapie-naiven Patienten vorlag und bei vorbehandelten Patienten nur eine offene einarmige Phase-II-Studie (BRIM2) mit Vemurafenib verfügbar war [12].</p> <p>Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapie-naiven Patienten auf vorbehandelte Patienten innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebiets des fortgeschrittenen Melanoms ist insbesondere auch klinisch gerechtfertigt, da patientenindividuelle Therapieentscheidungen stets zulassungs- und leitliniengerecht nach Maßgabe der Konstitution des Patienten, der Tumorlast und vor allem der Progressionsgeschwindigkeit, sowie des Mutationsstatus und ggf. der Vorbehandlung zu treffen sind [13-15].</p> <p>Für dieses „Behandlungskontinuum“ mit möglicherweise patientenindividuellen Sequenzen über Therapielinien hinweg kommt der vergleichenden Evidenz bei therapie-naiven Patienten die Rolle einer Referenz für die überlegene Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab gegenüber den ZVT DTIC, Ipilimumab und Vemurafenib zu.</p> <p>Ferner gibt es keine Hinweise auf eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von Nivolumab von der Art der Vortherapie. Im Gegenteil ist</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 52, Zeile 4- 12	<p>durch die Studie CA209-037 ein Ansprechen von Nivolumab nach Progress unter Ipilimumab und bei BRAF-MT Patienten auch nach Vorbehandlung mit BRAF-Inhibitor gezeigt.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patienten ist jedoch nicht formal quantifizierbar, da Unsicherheit besteht, ob die relativen Behandlungseffekte über Therapielinien hinweg konstant sind. Die Übertragung der Ergebnisse von therapienaiven auf vorbehandelte Patienten birgt zudem ein hohes Verzerrungspotenzial. Daher wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Fragestellung 3: Fazit und vorgeschlagene Änderung</p> <p>Sowohl der Ausschluss der Studie CA209-037 wegen Nichteignung als auch die Übertragung des Zusatznutzens bei therapienaiven auf vorbehandelte Patienten sind gerechtfertigt zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten. B-MS bittet den G-BA daher, die Gesamtschau der vorgelegten Evidenz zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Es liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten vor. Deshalb gibt es für vorbehandelte Patienten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes); ein Zusatznutzen</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>ist damit nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</p> <p>Dementgegen leitet der pU für vorbehandelte Patienten auf der Basis der Daten der Fragestellungen 1 und 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit und ohne eine BRAF V600 Mutation) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 52)</p> <p><u>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten liegen verwertbare Daten aus der vorgelegten Evidenz bei therapienaiven Patienten vor.</u></p> <p><u>In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Dieser therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.“</u></p>	
Seite 82, Zeile 10 bis Seite 83, Zeile 2 und Seite	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>B-MS hat die Abschätzung der Zielpopulation auf Basis der aktuellsten Daten sowie in Konsistenz mit vorliegenden konsistenten G-BA Beschlüssen im Anwendungsgebiet vorgenommen.</p> <p>Das IQWiG kritisiert die Berechnung der Zielpopulation durch B-MS allerdings als mit großer Unsicherheit behaftet, auf teilweise nicht aktueller Evidenz sowie auf nicht korrekter Aufteilung in therapienaive und vorbehandelte Patienten beruhend. Dazu zitiert das IQWiG nach Ansicht von B-MS Patientenzahlen aus den G-BA-</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)
84, erster Absatz und Seite 88, Tabelle 27	<p>Beschlüssen zu Ipilimumab im falschen Zusammenhang. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagene Änderung werden im Folgenden dargestellt.</p> <p>Anmerkung 4: Position von B-MS zu den Patientenzahlen</p> <p>Laut IQWiG beläuft sich die Zielpopulation auf insgesamt ca. 3500 bis 4500 Patienten (ca. 3000 vorbehandelte und 500 bis 1500 therapienaive Patienten). Hierfür zitiert das IQWiG die ca. 3000 vorbehandelten Patienten aus dem G-BA-Beschluss zu Ipilimumab vom 02.08.2012 sowie die 500 bis 1500 therapienaiven Patienten aus dem G-BA-Beschluss zu Ipilimumab vom 05.06.2014. Die Gesamtzahl weicht jedoch insbesondere bei der Obergrenze erheblich von der bisherigen Spruchpraxis des G-BA ab. Die Obergrenze der vom IQWiG angegebenen Spanne für therapienaive und vorbehandelte Patienten zusammen liegt bei 4500 Patienten und somit um ca. 50 % über den vom G-BA in vorangegangenen Verfahren festgelegten Populationsgrößen. Das IQWiG legt für diese Abweichung keinerlei Evidenz vor.</p> <p>Die Bestimmung der Population von Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom war bereits Gegenstand von fünf Beschlüssen des G-BA.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 06.09.2012 wurde die Zielpopulation in der GKV mit ca. 1400 Patienten (therapienaiv und vorbehandelt) festgelegt [12]. Diese Zahl wurde in der Nutzenbewertung von Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 06.03.2014 unter Bezugnahme auf das erste Verfahren unverändert zugrunde gelegt [16]. Diese Zahl begründet sich „auf der vom</p>	<p>Die Berechnung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer ist mit großer Unsicherheit behaftet. Aufgrund des zu hohen Anteils von therapienaiven Patienten wird die Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten leicht überschätzt. Für den vorliegenden Beschluss werden daher die bereits in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 5. Juni 2014 ermittelte Patientenzahl für die Patientengruppen 1) und 2) herangezogen.</p> <p>Hinsichtlich der Anzahl der vorbehandelten Patienten der Patientengruppe 3) werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogenen Daten zur Aufteilung der Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten als nicht geeignet angesehen. Gegenüber der so vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anzahl der vorbehandelten Patienten wird für den vorliegenden Beschluss von einer größeren Anzahl ausgegangen. Unter Berücksichtigung der Angaben in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 2. August 2012, in dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 5. Juni 2014 (neues Anwendungsgebiet) sowie in den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG, wird eine Spanne von 2000 bis 3000 Patienten als plausibel erachtet. Die Diskrepanz zum Beschluss zu</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>IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1382 GKV-Patienten für die Zielpopulation“ [17].</p> <p>Bei den 1400 Patienten handelt es sich um die BRAF-V600-Mutation-positive Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Die begründende „plausible Untergrenze“ beruht auf einer eigenständigen Herleitung des IQWiG basierend auf den Angaben im Dossier zu Vemurafenib. Der Berechnung des IQWiG liegt demnach der vom Hersteller mit 46 % angegebene Anteil BRAF-V600-Mutation-positiver Patienten zugrunde, woraus sich eine Gesamtpopulation von 3043 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ergibt. In der Nutzenbewertung von Dabrafenib vom 03.04.2014 wurde diese Herleitung der Zielpopulation in der GKV mit ca. 1400 Patienten (therapienaiv und vorbehandelt) bestätigt und auf den Beschluss vom 06.03.2014 verwiesen [18].</p> <p>Im ersten Verfahren zu Ipilimumab war die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu ermitteln, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung ermittelten Zahlen zugrunde und beziffert die Population auf ca. 3100 [8]. Diese Angabe ist somit konsistent mit der auf die Gesamtpopulation extrapolierten Population entsprechend der Beschlusslage zu Vemurafenib und Dabrafenib.</p> <p>Basis der dem Beschluss zugrunde liegenden Berechnung des IQWiG [19] ist die Annahme des IQWiG, dass „nahezu 100 % der Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen zuvor eine Therapie erhalten haben“. Aus Sicht des IQWiG umfasst die Bedingung „die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ neben einer systemischen anti-neoplastischen Therapie auch eine Operation oder eine</p>	<p>Ipilimumab vom 2. August 2012 ergibt sich aufgrund der konkretisierenden Definition der Vorbehandlung, welche sich nun ausschließlich auf Patienten im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms bezieht.</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>andere supportive Therapie [20]. Diese Operationalisierung des Begriffes „Vorbehandlung“ wurde im zweiten Verfahren zu Ipilimumab korrigiert. Hier war die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu ermitteln, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben. Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A13-44, Ipilimumab, 13.03.2014) ermittelten Zahlen zugrunde und beziffert die Population auf ca. 500 bis 1500 GKV-Patienten mit therapienaivem fortgeschrittenen Melanom [21]. Hierbei handelt es sich um diejenigen Patienten, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des <u>fortgeschrittenen</u> Melanoms erhalten haben. Damit repräsentieren diese ca. 500 bis 1500 Patienten diejenige Population, die zwar in früheren Stadien, nicht jedoch im fortgeschrittenen Stadium eine Behandlung des malignen Melanoms erhalten hat.</p> <p>Aufgrund des gegenüber dem ersten Bewertungsverfahren zu Ipilimumab abgeänderten Verständnisses des Begriffes „Vorbehandlung“ sind die 500 bis 1500 therapienaiven GKV-Patienten daher in der Gesamtzahl von ca. 3100 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom enthalten. Dies entspricht den um die Überlebenden korrigierten aktuellen Zahlen von 2919 Sterbefällen aufgrund von malignem Melanom bei Erwachsenen des Statistischen Bundesamtes (Modul 3 A: Tabelle 3-N). Somit ist die vom IQWiG vorgenommene Aufaddierung von 500 bis 1500 therapienaiven Patienten und ca. „2000 bis 3000“ vorbehandelten Patienten zu insgesamt ca. 2500 bis 4500 Patienten nicht statthaft.</p> <p>Demgegenüber schließt die Spannweite der von B-MS berechneten Zielpopulation (2473 – 3323 Patienten) die Anzahl von insgesamt ca. 3100 Patienten [8] ein.</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 Berechnung der Zielpopulation durch B-MS beruht, soweit verfügbar, auf aktueller Evidenz. Unsicherheiten und Annahmen bei einzelnen Parametern und Schritten der Berechnung wurden in Abschnitt 3.2.4 von Modul 3 A des Dossiers adressiert sowie ausführlich diskutiert und resultieren in den jeweiligen Spannbreiten der Anzahl therapienaiver (1522 – 1822) sowie vorbehandelter (951 – 1501) Patienten und entsprechend der Gesamtzahl.</p> <p>Des Weiteren ist nicht zu erkennen, dass die Aufteilung in therapienaive und vorbehandelte Patienten nicht korrekt sein soll; denn auch diese Aufteilung beruht auf einer aktuellen Datenquelle, und der verbleibenden Unsicherheit wurde mittels des 95 %-Konfidenzintervalls des Anteils vorbehandelter nicht resezierbarer prävalenter Patienten (44,8 bis 63,2 %) Rechnung getragen.</p> <p>Die ermittelte Spannweite von 1522 bis 1822 therapienaiven Patienten weicht aufgrund aktueller Datenquellen und umfangreicher Berechnungen von der Schätzung des IQWiG (500 bis 1500 Patienten; Dossierbewertung A13-44, Ipilimumab, 13.03.2014) ab. Jedoch beruht die Obergrenze des IQWiG (1500 Patienten) auf einer groben Schätzung ausgehend von 504 neu-diagnostizierten Patienten für das Jahr 2013 (Dossierbewertung A13-44, Ipilimumab, 13.03.2014: S. 38).</p> <p>Fazit: Die Spannweite der von B-MS berechneten Zielpopulation (2473 – 3323 Patienten) schließt die Anzahl von insgesamt ca. 3100 Patienten ein und stellt gegenüber dem G-BA-Beschluss zu Ipilimumab vom 02.08.2012 aktualisierte Werte dar.</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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Somit ergibt sich folgende Bewertung der Berechnung der Zielpopulation:</p> <p>„Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist mit großer Unsicherheit behaftet. Aufgrund des zu hohen Anteils von therapienaiven Patienten ist die Aufteilung der Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten nicht korrekt. Die Anzahl der vorbehandelten Patienten liegt bei ca. 3000 Patienten (siehe den Beschluss zu Ipilimumab [36]). Die Größe der Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patienten wird aufgrund des zu hohen Anteils von Therapienaiven leicht überschätzt und liegt bei rund 500 bis 1500 Patienten. Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist aufgrund der Datenlage mit Unsicherheit behaftet, die vom pU entsprechend adressiert und diskutiert wurde. Größe der Zielpopulation und Aufteilung in therapienaive und vorbehandelte Patienten sind plausibel. Die berechnete Spannbreite von 2473 bis 3323 Patienten schließt die Anzahl von ca. 3100 Patienten aus dem Beschluss zu Ipilimumab [36] ein.“ (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 82 und 85)</p> <p>Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="293 1225 1167 1361"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1225 618 1361">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th> <th data-bbox="618 1225 1167 1361">Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)			
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)					

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="295 402 618 635">Nivolumab: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom) davon:</td> <td data-bbox="618 402 1160 635">2473 – 3323</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 635 618 868">therapienaive Patienten</td> <td data-bbox="618 635 1160 868">1522 – 1822</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 868 618 986"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BRAF-positiv ▪ BRAF-negativ </td> <td data-bbox="618 868 1160 986">700 – 838 822 – 984</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 986 618 1091">vorbehandelte Patienten</td> <td data-bbox="618 986 1160 1091">951 – 1501</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="295 1091 1160 1098">BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-positiv = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAF-negativ = BRAF-V600-Mutation-negativ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung</td> </tr> </table>	Nivolumab: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom) davon:	2473 – 3323	therapienaive Patienten	1522 – 1822	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BRAF-positiv ▪ BRAF-negativ 	700 – 838 822 – 984	vorbehandelte Patienten	951 – 1501	BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-positiv = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAF-negativ = BRAF-V600-Mutation-negativ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		
Nivolumab: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom) davon:	2473 – 3323											
therapienaive Patienten	1522 – 1822											
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BRAF-positiv ▪ BRAF-negativ 	700 – 838 822 – 984											
vorbehandelte Patienten	951 – 1501											
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-positiv = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAF-negativ = BRAF-V600-Mutation-negativ; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung												
Seite 84, Zeile 18-27 und Seite 85,	<p>Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die Jahrestherapiekosten pro Patient für Nivolumab, Ipilimumab, DTIC und Vemurafenib in der Größenordnung plausibel sind, B-MS jedoch die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Kosten für laut Fachinformation erforderliche Zusatzleistungen sowie die Kosten der Infusionen) ver-</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 1-10 und Seite 89, Tabelle 28</p>	<p>nachlässige. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt.</p> <p>Anmerkung 5: Keine Berücksichtigung von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen durch den G-BA</p> <p>Der G-BA hat bei seinen Beschlüssen zu Vemurafenib vom 06.03.2014, zu Dabrafenib vom 03.04.2014 sowie zu Ipilimumab vom 05.06.2014 im hier relevanten Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen malignen Melanoms keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt [16, 18, 21].</p> <p>Fazit: Da die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen durch den G-BA bei Beschlüssen im hier relevanten Anwendungsgebiet keine Berücksichtigung fanden, hat B-MS die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei den Kosten der Therapie in Konsistenz mit den vorliegenden G-BA Beschlüssen nicht berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Somit ergibt sich folgende Bewertung der Darstellung der Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient: „Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in der Größenordnung plausibel. Der PU vernachlässigt jedoch die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. <u>Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden analog zur Vorgehensweise des G-BA nicht berücksichtigt.</u>“ (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 85)</p>	<p>Bei den Therapiekosten wird festgestellt, dass Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entfallen.</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)
Textstellen werden zu den einzelnen Anmerkungen im Folgenden genannt.	<p>Ergänzende Darstellung der Studie CA209-067 zur Fragestellung 2</p> <p>B-MS legt mit der Studie CA209-067 adäquate Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten bei therapienaiven BRAF-negativen Patienten vor.</p> <p>Laut IQWiG liegen jedoch für die Studie CA209-067 keine verwertbaren Daten und keine verwertbaren Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), schwerwiegende UE, Therapieabbruch wegen UE sowie schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: Tabelle 40, S. 111-112). B-MS widerspricht dieser Beurteilung des IQWiG. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagene Änderung werden im Folgenden dargestellt.</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie CA209-067 werden im Dossier zwar dargelegt, für den Nachweis des Zusatznutzens wird vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch ausschließlich der Vergleich mit Dacarbazin herangezogen.</p> <p>Um eine zeitnahe Einbeziehung der Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie Studie CA209-067 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V zu ermöglichen, wird die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses befristet – hierzu:</p> <p>Der festgestellte Zusatznutzen von Nivolumab für die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor basiert auf der Studie CA209-066 und somit auf einem Vergleich von Nivolumab versus Dacarbazin. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab bestimmt: Dacarbazin oder Ipilimumab.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zudem die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie CA209-067 für die relevante Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp</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>Tumor vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte Vergleichs-studie mit drei Behandlungsgruppen: Nivolumab versus Ipilimumab versus Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Nivolumab (Monotherapie) gegenüber Ipilimumab (Monotherapie). Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der ersten Analyse vom 31.12.2014, die den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ betrifft. Die zweite Analyse, die den zweiten primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrifft, steht noch aus und soll erfolgen, wenn alle Patienten mindestens 28 Monate beobachtet sein werden. Dieser Zeitpunkt ist noch nicht erreicht, sodass im Dossier ausschließlich die Auswertungen der ersten Analyse vorliegen. Die Ergebnisse der Studie CA209-067 werden im Dossier zwar dargelegt, für den Nachweis des Zusatznutzens wird vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch ausschließlich der Vergleich mit Dacarbazin herangezogen.</p> <p>Vor dem Hintergrund einer aktuell dynamischen Entwicklung in der Arzneimitteltherapie des fortgeschrittenen Melanoms nach Neuzulassungen und Einführung von mehreren neuen Wirkstoffen in die Versorgung ist jedoch zu erwarten, dass der Wirkstoff Dacarbazin seinen Stellenwert in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms weitgehend verlieren wird.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass mit der Studie CA209-067 eine direkte Vergleichsstudie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Ipilimumab läuft, diese Studie zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung allerdings noch keine ausreichende Datenlage hatte, wobei in absehbarer Zeit weitere Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erwartet werden, ist es gerechtfertigt</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 106, letzter Absatz und Seite 111, Tabelle 40 und Seite 111, Zeile 3-5 und Seite 111, Zeile 15 bis	<p>Anmerkung 6.1: Ergänzende Darstellung zur Fragestellung 2: Verfügbarkeit versus Verwertbarkeit von Daten</p> <p>Insbesondere beim Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wird vom IQWiG in der tabellarischen Darstellung (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: Tabelle 40) der falsche Eindruck erweckt, dass zwar Daten vorliegen, diese jedoch nicht verwertbar seien.</p> <p>Für die beiden primären Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) sind in der Studie CA209-067 a priori getrennte Analysenzeitpunkte vorgesehen. Bei der ersten Analyse handelt es sich um den primären Endpunkt PFS, welche geplant war, nachdem alle Patienten mindestens 9 Monate beobachtet worden waren. Bei der zweiten Analyse handelt es sich um den primären Endpunkt Gesamtüberleben, welche erfolgen soll, wenn alle Patienten mindestens 28 Monate beobachtet sein werden. Da dieser Zeitpunkt noch nicht erreicht ist, steht die Analyse noch aus. Folglich war es noch nicht möglich, Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben im Dossier darzustellen. An dieser Stelle ist somit hervorzuheben, dass das Fehlen verwertbarer Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben auf der (noch) Nicht-Verfügbarkeit von Daten, und nicht etwa auf der Nicht-Verwertbarkeit als solcher beruht. Ersatzweise wurden daher im</p>	<p>tigt den Beschluss zeitlich zu befristen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der Ergebnisse aus der Studie CA209-067 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Juli 2017 als angemessen erachtet.</p> <p>siehe oben</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 112, Zeile 5	<p>Dossier die Endpunkte PFS und objektive Ansprechrates (ORR) dargestellt.</p> <p>Auf die Verwertbarkeit der Daten zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse wird im Folgenden eingegangen.</p>	
Seite 112, zweiter Absatz	<p>Anmerkung 6.2: Ergänzende Darstellung zur Fragestellung 2: Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>B-MS legt mit der Studie CA209-067 adäquate Evidenz und Auswertungen für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.</p> <p>Das IQWiG hält die Ergebnisse jedoch aus folgenden Gründen für nicht interpretierbar:</p> <p><i>„Die über den EORTC QLQ-C30 und die visuelle Analogskala des EQ-5D erhobenen Endpunkte wurden sowohl mit Hilfe eines MMRM und Kovariablen als auch mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) über Hedges' g ausgewertet. Die Ergebnisse sind aus folgenden Gründen nicht interpretierbar: Es ist unklar, auf welcher Datenbasis (Rohdaten oder Daten aus dem MMRM) die SMD berechnet wurden; die starke Rundung auf eine Nachkommastelle erschwert die Beurteilung. Zudem traten zum Teil für eine Interventionsstudie unerklärlich starke Diskrepanzen zwischen Ergebnissen aus dem MMRM und den SMD auf. Selbst Ergebnisse aus dem MMRM mit p-Werten deutlich < 0,05 gingen mit nicht signifikanten SMD einher, wie beispielsweise beim Morbidi-</i></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 111, Zeile 9-14 und Seite 112,	<p><i>tätspunkt Dyspnoe: Mittelwertdifferenz aus dem MMRM mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert: -4,8 [-7,2; -2,3]; p < 0,001, Hedges' g und 95 %-Konfidenzintervall: -0,1 [-0,3; 0,1]. Es lassen sich folglich weder aus den Ergebnissen des MMRM noch aus den SMD sichere Schlussfolgerungen ziehen.“ (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: Tabelle 40, S. 112)</i></p> <p>B-MS widerspricht dieser Bewertung. Die jeweilige SMD ist auf Basis der Daten aus dem MMRM berechnet worden und somit korrekt.</p> <p>Fazit: Daten und Analysen zu den Endpunkten Symptomatik (E-ORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen vor und sind interpretierbar. Der Anteil der für die Analyse verwendbaren Patienten (Baselinewert und mindestens ein nachfolgender Wert vorhanden) betrug im Nivolumab-Arm 75 % und im Ipilimumab-Arm 69 %. Bei einzelnen Skalen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM), die jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten sind. (Modul 4 A: S. 505-506)</p> <p>Anmerkung 6.3: Ergänzende Darstellung zur Fragestellung 2: UE-Auswertungen ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>Das IQWiG bewertet die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) nicht aufgrund enthaltener Ereignisse, die zum Progress der Grunderkrankung gehören: „Die in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen können aufgrund des hier erfassten hohen Anteils von Ereignissen, die eine Progression der Grun-</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)
Zeile 24-27	<p><i>derkrankung darstellen (siehe dazu auch die Abschnitte 2.4.2.3 und 2.7.2.4.3), nicht verwertet werden. Eine qualitative Beurteilung der UE auf Basis der SOC und der PT (gemäß MedDRA) ist nicht möglich, da die Auswertungen im Studienbericht auf der Gesamtpopulation aus Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation beruhen.“</i> (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 111)</p> <p>B-MS widerspricht dieser Ansicht, wie bereits bei Fragestellung 2 (s. o.) ausgeführt wurde. Bei onkologischen Erkrankungen ist es üblich, dass auch der Progress der Grunderkrankung als UE erhoben wird, wenn es zu einer Hospitalisierung kommt oder das Leben gefährdet ist (SUE). Insofern war die von B-MS gewählte Hauptanalyse (Tabelle 4-94 in Modul 4 A) korrekt und es kann daher ein Zusatznutzen von Nivolumab abgeleitet werden. So zeigten sich folgende Ergebnisse (Tabelle 4-94 in Modul 4 A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,90 (95 %-KI: 0,74; 1,09), p = 0,2566 • UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,58 (95 %-KI: 0,45; 0,76), p < 0,0001 • Schwerwiegende UE: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,53 (95 %-KI: 0,39; 0,71), p < 0,0001 • Therapieabbruch wegen UE: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,53 (95 %-KI: 0,33; 0,86), p = 0,0082 <p>UE, die zum Progress der Grunderkrankung gehören sind 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>Prüfarzt als ohne kausalen Zusammenhang zur Medikation berichtet worden. Sie bilden jedoch nur einen kleinen Teil aus diesem Gesamtspektrum an UE ohne kausalen Zusammenhang. Die Analysen der UE mit kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation (Arzneimittelnebenwirkungen, NW) sind nach Ansicht von B-MS die geeigneten Analysen, um den Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie bereinigt abzuschätzen. So zeigten sich folgende Ergebnisse (Tabelle 4-96 in Modul 4 A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche NW: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,97), $p = 0,0254$ • NW Grad 3-4: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,42 (95 %-KI: 0,27; 0,64), $p < 0,0001$ • Schwerwiegende NW: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,21 (95 %-KI: 0,12; 0,39), $p < 0,0001$ • Therapieabbruch wegen UE: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,36 (95 %-KI: 0,19; 0,68), $p = 0,0010$ <p>B-MS hat dennoch – als zusätzliche Sensitivitätsanalyse – die Analysen der UE um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind (s.o.). Dabei ist konservativ vorgegangen worden. Alle Preferred Terms, die Progress oder Metastase oder malignes Melanom enthalten, wurden von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebser-</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>krankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen (s.o. Tabelle 5). Zudem wurde gemäß der Diskussion des IQWiG die erweiterte Beobachtungsdauer von 100 Tagen nach Ende der Studienmedikation betrachtet. Es zeigen sich folgende Ergebnisse bei Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung (siehe Tabelle A5 im Anhang):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,88 (95 %-KI: 0,72; 1,0788), $p = 0,1874$ • UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,62 (95 %-KI: 0,48; 0,81), $p = 0,0004$ • Schwerwiegende UE: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,53 (95 %-KI: 0,39; 0,71), $p < 0,0001$ • Therapieabbruch wegen UE: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,55 (95 %-KI: 0,33; 0,91), $p = 0,0195$ <p>Die zusätzliche Sensitivitätsanalyse mit UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung bis 100 Tage nach Behandlungsende (siehe oben) zeigt die Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Analysen (Tabellen 4-94 und 4-96 in Modul 4 A). Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Verträglichkeit ein statistisch signifikanter Vorteil und erheblicher Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Ipilimumab.</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 112, letzter Absatz	<p>Fazit und vorgeschlagene Änderung</p> <p>Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben sind aufgrund des geplanten Analysezeitpunktes noch nicht verfügbar. Es wurden stattdessen Daten zum PFS und der Ansprechrate vorgelegt. Daten zu den Endpunkten Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen vor, beruhen auf einem Berücksichtigungsanteil von über 70 % im Nivolumab-Arm, jedoch von unter 70 % im Ipilimumab-Arm (Modul 4 A: S. 505). Daten zu den Endpunkten unerwünschter Ereignisse (jegliches UE, UE Grad 3-4, schwerwiegende UE, Therapieabbruch wegen UE) liegen vor und sind verwertbar (siehe oben). Die verschiedenen Analysen der unerwünschten Ereignisse zeigen konsistente Ergebnisse hinsichtlich eines statistisch signifikanten Vorteils und erheblichen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Ipilimumab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wird vorgeschlagen, die Schlussfolgerung des IQWiG wie folgt zu ändern:</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>„Der pU leitet aus dem ergänzend dargestellten Vergleich aus Studie CA209-067 laut Modul 4 A (Tabelle 4-230) einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Ipilimumab ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da der pU Dacarbazin und nicht Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Untersuchung des Zusatznutzens gewählt hat. Unabhängig davon liegen aus der Studie keine verwertbaren Ergebnisse vor. (Dossierbewertung A15-27, Nivolumab, 13.10.2015: S. 112)</p> <p>Aus der ergänzend dargestellten Studie CA209-067 liegen verwertbare Ergebnisse zu den Endpunkten PFS und unerwünschte Ereignisse vor. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Ipilimumab aufgrund statistisch signifikanter Vorteile von Nivolumab bei PFS, UE Grad 3-4, schwerwiegenden UE und Therapieabbruch wegen UE (Tabellen 4-229 und 4-230 in Modul 4 A). Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei therapienaiven BRAF-negativen Patienten war jedoch DTIC (Fragestellung 2) ausgewählt worden.“</p> <p>Daher wird folgende Änderung der Matrix der Endpunkte vorgeschlagen:</p> <p>Tabelle 7: Matrix der Endpunkte aus Studie CA209-067 – RCT, direkter Vergleich: Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab</p> <table border="1" data-bbox="293 1209 1162 1356"> <thead> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>Studie CA209-067</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>nein^c</td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben</td> <td>ja</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Studie CA209-067	Gesamtüberleben	nein ^c	Progressionsfreies Überleben	ja	
Endpunkte	Studie CA209-067							
Gesamtüberleben	nein ^c							
Progressionsfreies Überleben	ja							

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="297 389 891 443">Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^a</td> <td data-bbox="891 389 1155 443">ja^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 443 891 497">Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</td> <td data-bbox="891 443 1155 497">ja^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 497 891 571">Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)^b</td> <td data-bbox="891 497 1155 571">ja^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 571 891 625">Jegliches UE</td> <td data-bbox="891 571 1155 625">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 625 891 679">UE Grad 3-4</td> <td data-bbox="891 625 1155 679">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 679 891 734">Schwerwiegende UE</td> <td data-bbox="891 679 1155 734">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 734 891 788">Therapieabbruch wegen UE</td> <td data-bbox="891 734 1155 788">ja</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="297 788 1155 1195"> <p>a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>b: gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>c: aufgrund des geplanten Analysezeitpunktes noch nicht verfügbar</p> <p>d: zu geringe Rücklaufquoten im Ipilimumab-Arm</p> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-V600-wt = BRAF-V600-wildtyp (Mutation-negativ); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = Euro Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala;</p> </td> </tr> </table>	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	ja ^d	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	ja ^d	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	ja ^d	Jegliches UE	ja	UE Grad 3-4	ja	Schwerwiegende UE	ja	Therapieabbruch wegen UE	ja	<p>a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>b: gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>c: aufgrund des geplanten Analysezeitpunktes noch nicht verfügbar</p> <p>d: zu geringe Rücklaufquoten im Ipilimumab-Arm</p> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-V600-wt = BRAF-V600-wildtyp (Mutation-negativ); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = Euro Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala;</p>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	ja ^d																	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	ja ^d																	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	ja ^d																	
Jegliches UE	ja																	
UE Grad 3-4	ja																	
Schwerwiegende UE	ja																	
Therapieabbruch wegen UE	ja																	
<p>a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>b: gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>c: aufgrund des geplanten Analysezeitpunktes noch nicht verfügbar</p> <p>d: zu geringe Rücklaufquoten im Ipilimumab-Arm</p> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-V600-wt = BRAF-V600-wildtyp (Mutation-negativ); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = Euro Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala;</p>																		

Anhang – Tabellen

Tabelle A1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: RCT CA209-066: Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-negativem Tumor: Nivolumab vs. DTIC – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	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 ⁽¹⁾ [95% KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	206	191 (92,7)	15 (7,3)	0,43 (0,30; 0,49)	205	191 (93,2)	14 (6,8)	0,10 (0,07; 0,20)	0,70 (0,57; 0,86)	0,0009	0,33
UE Grad 3-4	206	73 (35,4)	133 (64,6)	N.A. (11,27; N.A.)	205	82 (40,0)	123 (60,0)	7,16 (5,55; N.A.)	0,63 (0,45; 0,87)	0,0046	N.A.
schwerwiegende UE	206	57 (27,7)	149 (72,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	66 (32,2)	139 (67,8)	11,96 (8,28; N.A.)	0,64 (0,44; 0,92)	0,0150	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	206	11 (5,3)	195 (94,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	20 (9,8)	185 (90,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,43 (0,20; 0,91)	0,0230	N.A.

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

AD = Absolute Differenz; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle A2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: RCT CA209-066: Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-negativem Tumor: Nivolumab vs. DTIC – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	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 ⁽¹⁾ [95% KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	206	193 (93,7)	13 (6,3)	0,43 (0,30; 0,49)	205	191 (93,2)	14 (6,8)	0,10 (0,07; 0,20)	0,71 (0,58; 0,88)	0,0019	0,33
UE Grad 3-4	206	84 (40,8)	122 (59,2)	13,57 (8,34; N.A.)	205	93 (45,4)	112 (54,6)	7,33 (5,45; N.A.)	0,70 (0,52; 0,94)	0,0176	6,24
schwerwiegende UE	206	73 (35,4)	133 (64,6)	N.A. (11,27; N.A.)	205	80 (39,0)	125 (61,0)	11,96 (7,33; N.A.)	0,72 (0,52; 0,99)	0,0421	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	206	11 (5,3)	195 (94,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	20 (9,8)	185 (90,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,50 (0,24; 1,04)	0,0589	N.A.

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

AD = Absolute Differenz; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle A3: Ergebnis für Endpunkt Gesamtüberleben: RCT CA209-066, direkter Vergleich: Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-negativem Tumor: Nivolumab vs. DTIC ohne Zensierung der Cross-Over-Patienten (Datenschnitt vom 15.07.2015)

Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
210	80 (38,1)	130 (61,9)	N.A. (23,13; N.A.)	208	139 (66,8)	69 (33,2)	11,17 (9,56; 12,98)	0,43 (0,33; 0,57)	<0,0001	N.A.

Datenschnitt vom 15. Juli 2015; Anzahl der Patienten mit Cross-Over von DTIC zu Nivo: 27

AD = Absolute Differenz; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle A4: Sensitivitätsanalyse – Endpunkt Gesamtüberleben: RCT CA209-066, direkter Vergleich: Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-negativem Tumor: Nivolumab vs. DTIC mit Zensierung der Cross-Over-Patienten (Datenschnitt vom 15.07.2015)

Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
210	47 (22,4)	163 (77,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	208	129 (62,0)	79 (38,0)	11,04 (9,56; 12,88)	0,32 (0,23; 0,45)	<0,0001	N.A.

Datenschnitt vom 15. Juli 2015; Anzahl der Patienten mit Cross-Over von DTIC zu Nivo: 27

AD = Absolute Differenz; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle A5: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: RCT CA209-067: Therapienaive Patienten mit BRAF-V600-negativem Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivo				Ipi				Nivo vs. Ipi		
	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 ⁽¹⁾ [95% KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	215	212 (98,6)	3 (1,4)	0,39 (0,26; 0,49)	215	213 (99,1)	2 (0,9)	0,36 (0,30; 0,46)	0,88 (0,72; 1,07)	0,1874	0,03
UE Grad 3-4	215	100 (46,5)	115 (53,5)	13,04 (7,49; N.A.)	215	128 (59,5)	87 (40,5)	4,30 (2,79; 6,18)	0,62 (0,48; 0,81)	0,0004	8,74
schwerwiegende UE	215	74 (34,4)	141 (65,6)	N.A. (14,23; N.A.)	215	111 (51,6)	104 (48,4)	5,95 (4,50; 12,65)	0,53 (0,39; 0,71)	<0,0001	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	215	24 (11,2)	191 (88,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	38 (17,7)	177 (82,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,55 (0,33; 0,91)	0,0195	N.A.

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

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, Nivolumab (OPDIVO®), Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen, Stand: 10.07.2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
2. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, McDermott DF, Horak C, Jiang J, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA oncology*. 2015;1(4):433-40.
3. Birkeland E, Busch C, Berge E, Geisler J, Jönsson G, Lillehaug J, et al. Low BRAF and NRAS expression levels are associated with clinical benefit from DTIC therapy and prognosis in metastatic melanoma. *Clin Exp Metastasis*. 2013;30(7):867-76.
4. Meckbach D, Keim U, Richter S, Leiter U, Eigentler TK, Bauer J, et al. BRAF-V600 mutations have no prognostic impact in stage IV melanoma patients treated with mon-ochemotherapy. *PLoS One*. 2014;9(2):e89218.
5. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Protocol NO25026-ROW-D RO5185426; EU-DRACT NUMBER 2009-012293-12; BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients with Unresectable Stage IIIc or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine. 2011.
6. European Medicines Agency. CHMP assessment report OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003985/0000. 23 April 2015. London: EMA, 2015.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 329, Stand: 29.09.2015. Köln.2015 [cited 2015 Nov 04]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-880/2015-09-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib.pdf.
8. 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 [cited 2015 Sep 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf.
9. 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 [cited 2015 Oct 29]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf.
10. European Medicines Agency. CHMP assessment report Inlyta. International non-proprietary name: axitinib. Procedure No EMEA/H/C/002406. 24 May 2012. London: EMA, 2012.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 16. April 2015. Variable from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
12. 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 - Vemurafenib vom 6. September 2012 [cited 2015 Sep 25]. Available from:

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf.

13. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Stand: Februar 2013.
14. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26 Suppl 5:v126-v32.
15. Grob JJ, Long GV, Schadendorf D, Flaherty K. Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: a call for scenario-driven strategy trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):e522-6.
16. 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 – Vemurafenib vom 6. März 2014 [cited 2015 Sep 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.
17. 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 - Vemurafenib vom 6. März 2014 [cited 2015 Sep 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_TrG.pdf.
18. 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 – Dabrafenib vom 3. April 2014 [cited 2015 Sep 24]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf.
19. 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 - Ipilimumab vom 2. August 2012 [cited 2015 Sep 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_TrG.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 130, Stand: 27.04.2012. Köln.2012 [cited 2015 Nov 04]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014_Ipilimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
21. 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 (neues Anwendungsgebiet) vom 5. Juni 2014 [cited 2015 Sep 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05.11.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab, Nr. 331, A15-27, Version 1.0, 13. Oktober 2015
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den vergangenen Jahrzehnten stieg die Inzidenz des malignen Melanoms (MM) in verschiedenen europäischen Ländern einschließlich Deutschland stark an (1;2).</p> <p>In Deutschland traten im Jahre 2010 je ca. 9600 Neuerkrankungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf (3). Dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von 1,8 % (3).</p> <p>Das MM ist verantwortlich für über 90 % der Sterbefälle durch maligne Hauttumoren in Deutschland (1). Im Jahr 2010 verstarben etwa 1600 Männer und 1100 Frauen an dieser Erkrankung (3). Das Lebenszeitrisiko, an einem MM zu versterben, beträgt in Deutschland 0,3 % für Männer und 0,2 % für Frauen (3).</p> <p>Die kurative Therapie des primären MM ist die komplette operative Entfernung des Tumors (R0) (1). Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten MM stehen neben operativen, radiotherapeutischen und anderen lokaltherapeutischen auch verschiedene systemische medikamentöse Strategien zur Verfügung (1;4). In Deutschland sind in dieser Indikation zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dabrafenib• Dacarbazin• Lomustin• Ipilimumab• Nivolumab• Pembrolizumab• Vemurafenib	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Metaanalyse hat für Ipilimumab ein 3-Jahres-Überleben von 22 % gezeigt (5).</p> <p>Nivolumab wirkt indirekt durch Immunmodulation. Nivolumab ist ein Antikörper gegen den Programmed-Cell-Death-1-Rezeptor (PD-1), welcher auf T-Zellen als „immune checkpoint“ deren Aktivität moduliert (6). Normalerweise führt eine Interaktion von PD-1 mit den Liganden PD-L1 und PD-L2, welche von antigenpräsentierenden Zellen und aber auch Tumorzellen exprimiert werden, zu einer Inhibition der T-Zell-Proliferation und Zytokinsekretion (6). Durch Hemmung der Aktivierung von PD-1 durch Nivolumab wird die T-Zell-Antwort inklusive der Antitumor-Antwort potenziert (6).</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- bewertung, S. 3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Population der Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom wurde in drei Subpopulationen und somit drei Fragestellungen unterteilt und für diese die jeweils geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom G-BA bestimmt (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen und dazugehörige ZVT</p> <table border="1" data-bbox="282 895 1160 1326"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist</td> <td>Vemurafenib</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist</td> <td>Dacarbazin oder Ipilimumab</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>vorbehandelte Patienten</td> <td>patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Einteilung zu.</p>	Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib	2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab	3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	
Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie												
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib												
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab												
3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie												

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>Allerdings entspricht aus Sicht der AkdÄ die gewählte ZVT nicht mehr dem heutigen therapeutischen Standard (1). Für Fragestellung 1 hätten auch Dabrafenib und Ipilimumab als Option eingeschlossen werden müssen (1;5). Für Fragestellung 2 hätte die ZVT Ipilimumab lauten sollen. Dacarbazin ist seit 2012 nicht mehr die Therapie der Wahl bei nicht vorbehandelten Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist; die im Februar 2013 veröffentlichte S3-Leitlinie zur Behandlung des Melanoms spiegelt dies bereits wider (1). Die Hauptzulassungsstudie CA209-066 für Nivolumab begann mit der Rekrutierung im Januar 2013 und beendete die Rekrutierung im Februar 2014 (6). Somit wurde hier im Vergleichsarm nicht die adäquate Vergleichstherapie durch den pU gewählt, was die Aussagekraft der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens schmälert.</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. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews.</p> <p>Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen speziell für diese Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt.</p> <p>Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen für die gesamte Patientenpopulation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Eine Monochemotherapie mit Dacarbazin gilt als etablierte Therapieoption. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten).</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>ten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600-positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden. Auch unter Berücksichtigung des Stellenwertes von Ipilimumab in den Leitlinien in der hier vorliegenden Therapiesituation – die Erstlinien-Therapie – lässt sich derzeit insgesamt noch nicht ableiten, dass Ipilimumab regelhaft einer Behandlung mit Dacarbazin vorzuziehen wäre, weshalb beide als alternative Vergleichstherapien bestimmt werden. Vor dem Hintergrund einer aktuell dynamischen Entwicklung in der Arzneimitteltherapie des fortgeschrittenen Melanoms nach Neuzulassungen und Einführung von mehreren neuen Wirkstoffen in die Versorgung ist jedoch zu erwarten, dass der Wirkstoff Dacarbazin seinen Stellenwert in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms weitgehend verlieren wird.</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)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 13–19, 26–27, 48–51	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Für Fragestellung 1 verwendet der pharmazeutische Unternehmer (pU) einen indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Vemurafenib über den Brückenkomparator Dacarbazin. Diesen indirekten Vergleich schloss das IQWiG nicht in die Bewertung ein, da eine hinreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien nicht gegeben ist. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Für Fragestellung 2 existiert eine direkt vergleichende Zulassungsstudie: CA209-066; diese wurde vom IQWiG eingeschlossen. Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele Studie der Phase III, in der Nivolumab gegen Dacarbazin bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit BRAF-V600-Wildtyp und nicht resezierbarem Melanom des Stadiums III oder IV geprüft wurde.</p> <p>Zur Fragestellung 3 legt der pU Ergebnisse der Studie CA209-037, einer multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Studie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Arztes vor. Allerdings ist nur eine Teilpopulation dieser Studie für Fragestellung 3 relevant. Laut IQWiG sind die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie CA209-037 wegen der vorzeitigen Aufhebung der Randomisierung für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ 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>Fragestellung 2</p> <p>In die Studie CA209-066 wurden insgesamt 418 Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 62 Jahre im Nivolumab-Arm (NA) und 64 Jahre im Dacarbazin-Arm (DA). Es wurden praktisch nur Patienten in gutem Allgemeinzustand eingeschlossen, also mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score (PS) von 0 oder 1 (d. h. Allgemeinzustand 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich). Die Studie wurde aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden in einer Zwischenauswertung vorzeitig beendet. Aus diesem Grund war die Beobachtungsdauer einiger Patienten zu kurz. Die mediane Beobachtungsdauer war insgesamt kürzer im DA (2,1 Monate) als im NA (5,1 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war ebenfalls unterschiedlich (NA 8,9 Monate vs. DA 6,8 Monate).</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 33–39, 66	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG schloss in die Nutzenbewertung für Fragestellung 2 folgende patientenrelevante Endpunkte ein. Gesamtüberleben, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Erhebungsinstrumente QLQ-C30 und EQ-5D VAS) sowie unerwünschte Wirkungen. Die AkdÄ stimmt dem zu.</p> <p>Der Median beim Gesamtüberleben wurde im NA noch nicht erreicht, während er im DA 10,84 Monate betrug. Somit ist Nivolumab</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 data-bbox="147 596 253 794">IQWiG Dossier- bewertung, S. 38, Tab. 17</p> <p data-bbox="147 963 253 1161">IQWiG Dossier- bewertung, S. 34, Tab. 16</p>	<p data-bbox="282 528 1003 560">Dacarbazin statistisch signifikant überlegen ($p < 0,001$).</p> <p data-bbox="282 576 1160 708">Für diesen Endpunkt zeigte sich eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht (Interaktionstest: $p = 0,187$) und ECOG-PS (Interaktionstest: $p = 0,087$). Es ergibt sich ein größerer Vorteil für Männer und Patienten mit ECOG-PS 0.</p> <p data-bbox="282 724 1160 895">Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen laut IQWiG keine verwertbaren Daten vor, da weniger als 70 % der Patienten in den Analysen mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen berücksichtigt wurden. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu.</p> <p data-bbox="282 911 1160 1150">Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen fällt auf, dass ein hoher Anteil an erfassten Ereignissen besteht, die im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung anzusehen sind. Bei den vom IQWiG untersuchten naiven Proportionen insgesamt und für die meisten Ereignisse mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen besteht eher ein Vorteil zugunsten von Nivolumab.</p> <p data-bbox="282 1166 1160 1297">Aufgrund der geschilderten Problematik reicht dieser Unterschied nicht aus, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu modulieren. Dem Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung der Nebenwirkungen wird zugestimmt.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für die Fragestellungen 1 und 3 liegen keine verwertbaren Daten vor, somit ist ein Zusatznutzen für Patienten mit mutiertem BRAF-V600-Gen oder für vorbehandelte Patienten nicht belegt. Die AkdÄ folgt dieser Bewertung des IQWiG.</p> <p>Für Fragestellung 2 (Patienten ohne Vorbehandlung und ohne mutiertes BRAF-V600-Gen) besteht ein Vorteil für Nivolumab gegenüber der gewählten ZVT Dacarbazin. Daraus ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Allerdings ist aus Sicht der AkdÄ Dacarbazin nicht der adäquate Komparator. Es müssten Studien mit einem direkten Vergleich mit der ZVT Ipilimumab vorgelegt werden.</p> <p>Die Subgruppenanalyse des IQWiG ergab ein statistisch signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben von Frauen und Männern unter Nivolumab. Das IQWiG leitet daraus eine unterschiedliche Belegstärke für den Zusatznutzen beim Gesamtüberleben ab. Aus Sicht der AkdÄ ist dieser Unterschied jedoch quantitativ gering; darüber hinaus ist dieser Unterschied pathophysiologisch wenig plausibel. Aus Sicht der AkdÄ ist damit dieser Unterschied nicht ausreichend, den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Dacarbazin für Frauen abzuwerten. Hierzu wären weitere Studien mit ausreichender statistischer Power vonnöten.</p> <p>Die AkdÄ folgt somit nur teilweise der Bewertung des IQWiG.</p>	<p><i>Vergleich mit Ipilimumab – Befristung der Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses</i></p> <p>Vor dem Hintergrund, dass mit der Studie CA209-067 eine direkte Vergleichsstudie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Ipilimumab läuft, diese Studie zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung allerdings noch keine ausreichende Datenlage hatte, wobei in absehbarer Zeit weitere Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erwartet werden, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der Ergebnisse aus der Studie CA209-067 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Juli 2017 als angemessen erachtet.</p> <p><i>Zur Subgruppenanalyse nach Geschlecht:</i></p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.07.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Dem-</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)
		nach ist der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Da aus der statistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe Frauen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis mit gleicher Effektrichtung vorliegt und vor dem Hintergrund einer fehlenden, offenkundigen (patho-)physiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen, wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen.
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber Dacarbazin für nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist.</p> <p>Die Aussage dieser Nutzenbewertung wird dadurch eingeschränkt, dass Dacarbazin in dieser Fragestellung nicht als Therapie der Wahl anzusehen ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Malignes Melanom - S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. AWMF-Registriernummer: 032-024OL. Version 1.1, Stand: Februar 2013.
2. Kraywinkel K, Bertz J, Laudi A, Wolf U: Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. GBE kompakt 2012; 3 (4).
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. 9. Ausgabe, Berlin, 2013.
4. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 50 - Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma. Wien; Stand: März 2015.
5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al.: Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol 2015; 33: 1889-1894.
6. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf. EMA/CHMP/76688/2015 Procedure No. EMEA/H/C/003985/0000. Stand: 23. April 2015.

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	30. Oktober 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Nivolumab (Auftrag A15-27) beurteilt das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in der im Nutzendossier vorliegenden Operationalisierung, in der die Beurteilung der Progression nach RECIST 1.1 auf Basis bildgebender Verfahren erfolgt, als nicht patientenrelevant.</p> <p>Die Roche Pharma AG stimmt dieser generellen Einschätzung nicht zu.</p> <p>Aus Sicht der Roche Pharma AG handelt es sich beim Endpunkt PFS im zu untersuchenden Indikationsgebiet (nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom) <i>per se</i> um einen patientenrelevanten Endpunkt. Dabei ist es aus Sicht der Roche Pharma AG unerheblich, ob der Progress mittels bildgebender Verfahren oder durch den Patienten selbst festgestellt wird. Der Endpunkt ist nicht als Surrogatparameter für den Endpunkt Gesamtüberleben zu verstehen, sondern als Morbiditätsparameter.</p> <p>Das begründet sich vor allem aus dem verzögerten Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie einer verzögerten Not-</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 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" 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: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wendigkeit einer weiteren Therapielinie bei späterem Einsetzen eines Progresses. Eine Progression löst beim metastasierten malignen Melanom einen Therapiewechsel aus. Beim Nachweis eines Fortschreitens der Erkrankung nach oder unter einer systemischen Therapie erfolgt die Umstellung auf eine alternative systemische Therapie (1). Die Initiierung einer Folgetherapie zur Progression kann für den Patienten somit mit neuen Nebenwirkungen einhergehen.</p> <p>Schwerwiegende psychologische Belastungen aufgrund der Angst vor einem Progress wie auch durch einen Progress und ihre mögliche Reduktion bei einem späteren Fortschreiten der Erkrankung unterstützen die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS.</p> <p>Metastasen finden sich beim malignen Melanom häufig äußerlich wahrnehmbar in der Haut, subkutanem Gewebe und den Lymphknoten (2). Ein Fortschreiten der Erkrankung wird daher für die Patienten sehr direkt spürbar und sichtbar und neben der körperlichen zu einer psychischen Belastung (3).</p> <p>Die European Medicines Agency (EMA) erachtet PFS neben dem Gesamtüberleben als einen patientenrelevanten Endpunkt (4). Genauer begründet wurde dies von der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group (SAG). Eine Verbesserung des PFS sei wichtig, weil sie mit einer</p>	

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verzögerung des Wiedereinsetzens oder der Verschlechterung von Symptomen und dem Aufschub der Notwendigkeit einer Folgetherapie einhergehe (5). Besonders bei onkologischen Erkrankungen im metastasierten Stadium mit Überlebensprognosen von weniger als zwei bis drei Jahren ist die Relevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ zu akzeptieren, wenn die Progressionsfreiheit mindestens drei bis vier Monate umfasst. Dies ist in den im Dossier dargestellten Studien der Fall. In den vorliegenden Studien liefert die Betrachtung der Daten zum PFS einen wichtigen Nachweis über die Wirksamkeit des Produktes.</p> <p>Die Roche Pharma AG sieht daher das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität. Eine Verzögerung eines Progresses mit der damit verbundenen Behandlung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und ist nach Auffassung der Roche Pharma AG im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Pflugfelder, A., Kochs, C., Czeschik, C., et al. 2013. Malignes Melanom - S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“
- (2) Meyers, M. L. & Balch, C. M. 1998. Diagnosis and Treatment of Metastatic Melanoma. In: BALCH, C. M., HOUGHTON, A. N., SOBER, A. J. & SOONG, S. J. (Hrsg.) Cutaneous Melanoma. St. Louis: Quality Medical Publishing
- (3) Kasparian, N. A., McLoone, J. K. & Butow, P. N. 2009. Psychological Responses and Coping Strategies Among Patients With Malignant Melanoma: A Systematic Review of the Literature. Archives of dermatology, 145, 1415-27
- (4) European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man
- (5) European Medicines Agency (EMA). 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline

5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	04.11.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unabhängigkeit BRAF-V600-Mutationsstatus</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 17 der Nutzenbewertung zu Nivolumab), Fragestellung 1:</u></p> <p><i>„[...] In die Studie CA209-066 wurden aber nur Patienten eingeschlossen, die keine BRAF-V600-Mutation hatten. Damit entsprechen die Patienten der Studie CA209-066 nicht der Fragestellung 1. Nach Ansicht des pU hat der BRAF-V600-Mutationsstatus jedoch keine Auswirkung auf den Therapieerfolg unter Nivolumab und Dacarbazin.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nach derzeitigem Kenntnisstand und wie im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegt, ist die Wirkweise von Nivolumab unabhängig vom BRAF-Status. Dies wird zudem durch die Zulassungsbehörden (FDA und EMA) bestätigt – weder im Indikationstext noch in der Produktinformation wird eine Unterscheidung für Patienten abhängig vom BRAF-Status getroffen (B-MS 2015a; B-MS 2015b; FDA 2014). Es werden damit keine unterschiedlichen Effekte hinsichtlich des BRAF-Status von den Behörden gesehen. Aufgrund der Zulassung von Nivolumab unabhängig vom BRAF-Status und dem derzeitigen Erkenntnisstand aus Studie CA209-066 ist die Haltung des IQWiG in diesem Punkt nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Die vorgelegten Daten für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor sind nicht geeignet, den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) zu bewerten. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Anerkennung der BRAF-Unabhängigkeit von Nivolumab und Akzeptanz des indirekten Vergleichs in diesem Punkt.</p>	
<p>Verzerrungspotential Gesamtüberleben (Nivolumab vs. DTIC)</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 31 der Nutzenbewertung zu Nivolumab), Studie CA209-066:</u></p> <p><i>„Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Diese Einstufung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Studie aufgrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einer ungeplanten Analyse vorzeitig beendet wurde.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials durch das IQWiG, aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) kann nicht gefolgt werden. Die ungeplante Analyse und die vorzeitige Beendigung aufgrund des Endpunkts OS wurden durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (DMC) überprüft und genehmigt. Auch die CHMP (EMA) greift die mögliche Verzerrung des OS im EPAR auf und geht nicht von einer hohen Verzerrung aus (CHMP 2015). Aufgrund dessen kann von einem glaubhaften Effekt des OS ausgegangen werden.</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 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>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten, da keine willkürliche Beendigung zugrunde liegt.</p>	
<p>Effektmodifikator Geschlecht (Nivolumab vs. DTIC)</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 38 f. der Nutzenbewertung zu Nivolumab), Studie CA209-066:</u></p> <p><i>„Für das Gesamtüberleben liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Geschlecht und ECOG-PS vor. [...] Männer und Frauen ergab die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, allerdings mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit und unterschiedlichem Ausmaß [...].“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Attestierung eines Behandlungseffekts beim Endpunkt Gesamtüberleben für das Geschlecht ist nicht adäquat. Die vom IQWiG angebrachte Klassifizierung eines Belegs bzw. Hinweis für Effekte (Beleg $p = 0,05$, Hinweis $\leq 0,2$) ist nach IQWiG Methodenpapier 4.2 im Rahmen von Meta-Analysen angebracht (IQWiG 2015), nicht aber für Subgruppenanalysen. Zudem sind die Effekte für Männer und Frauen gleich gerichtet, eine eindeutige Effektmodifikation ist nicht gegeben, da diese nicht in allen Endpunkten beobachtet werden konnte. Zudem ist die Gruppengröße unterschiedlich, was in der Gesamtschau einen Effekt</p>	<p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.07.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Demnach ist der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Da aus der statistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe Frauen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis mit gleicher Effektrichtung vorliegt und vor dem Hintergrund einer fehlenden, offenkundigen (patho-)physiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Ef-</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufgrund der Fallzahl zeigt. Gleichzeitig deuten weitere Auswertungen von Melanom-Studien auf keine mögliche Effektmodifikation beim Geschlecht hin.</p> <p>Der Ausschluss des ECOG-Performance-Status (und der Altersgruppe II) aufgrund von Argumenten, die auch für das Geschlecht zutreffen (z.B. nur Hinweis, gleichgerichtete Effekte bzw. keine bedeutsame Heterogenität) erscheint willkürlich, womit das Vorgehen und die Ableitung von unterschiedlichen Effekten anhand des Geschlechts seitens IQWiG inkonsistent ist. Daher ist die Feststellung eines Effektmodifikators beim Geschlecht nicht nachvollziehbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zusatznutzenbewertung des Endpunkts Gesamtüberleben unabhängig vom Geschlecht, da keine statistisch signifikante Effektmodifikation vorliegt.</p>	<p>fekt bei Männern und Frauen, wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen.</p>
<p>Patientenindividuelle Therapie: DTIC, Ipilimumab und Vemurafenib (nicht eingeschlossen durch pU Dabrafenib, Lomustin 2)</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 11 f. der Nutzenbewertung zu Nivolumab), Fragestellung 3:</u></p> <p>„[...] für Fragestellung 3 abweichend vom pU zusätzlich zu den vom pU berücksichtigten Wirkstoffen Dacarbazin, Ipilimumab und Vemurafenib auch Lomustin und Dabrafenib als Teil der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie berücksichtigt</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>werden.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Derzeit verfügbare Therapieoptionen sind unabhängig von der Behandlungslinie anwendbar. Zur Behandlung des nicht-resezierbaren Melanoms wurde – vor Markteintritt von BRAF-Inhibitoren und Ipilimumab – Chemotherapie-Regime (u.a. Dacarbazin) eingesetzt. Auch nach Markteintritt von PD-1s und MEK-Inhibitoren wird die Chemotherapie im Behandlungsverlauf weiter verdrängt werden. Nach heutigem Erkenntnisstand umfasst die patientenindividuelle Therapie bei vorbehandelten Patienten daher im Regelfall nicht die Chemo- bzw. Polychemotherapie.</p> <p>Zudem wird nach aktueller S3-Leitlinie die Polychemotherapie nicht in erster Linie als Standardtherapie bei Patienten mit systemischer Vortherapie unter Tumorprogress empfohlen. Polychemotherapie-Regime konnten bisher in keiner Studie eine signifikante Verlängerung des Überlebens zeigen, zudem lagen hohe Toxizitätsraten vor (AWMF 2013). Lomustin, das als Teil der Polychemotherapie angewendet wird, kann daher nicht als Standard bezeichnet werden.</p> <p>Vielmehr sollte auch in Betracht gezogen werden, dass nach heutigem Standard neue verfügbare Therapien (u.a. PD-1s, MEK-Inhibitoren) auch in der Zweitlinie angewendet werden und Chemotherapien nicht direkt nach Versagen der Erstlinie bzw. Progression angewendet werden.</p> <p>Die Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers, die vom G-BA vorgegeben zweckmäßige Vergleichstherapie auch bei vorbehandelten Patienten heranzuziehen ist valide, da Lomustin nicht als Monotherapie empfohlen wird. Dies wird auch durch die aktuelle ESMO Leit-</p>	<p>Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. In der Fachinformation zu Lomustin (Cecenu®, Stand: 02/2015) wird jedoch kein bestimmter Kombinationspartner benannt, auch wird die Kombinationstherapie nicht allein auf eine Arzneimitteltherapie bezogen, z.B. kann auch mit einer Strahlentherapie kombiniert werden.</p> <p>In Bezug auf die betreffende zweckmäßige Vergleichstherapie, in deren Rahmen auch Lomustin eingesetzt werden kann, lässt sich kein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet benennen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>linie für das kutane Melanom bestätigt (Dummer et al. 2015).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund der angebrachten Punkte ist der Einschluss von Lomustin als Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten nicht adäquat und als Forderung zu streichen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb (B-MS). Fachinformation OPDIVO (Stand Juni 2015). 2015a. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb (B-MS). Prescribing Information OPDIVO (Stand März 2015). 2015b. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125554lbl.pdf.
3. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Supplement 5): v126–v132
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA). *Assessment report: OPDIVO*. Vom 23.04.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf.
5. US Food and Drug Administration (FDA). *FDA approves Opdivo for advanced melanoma*. 2014. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>
6. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden, Version 4.2*. 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. *Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ Version 1.1 - Februar 2013*. Langfassung. 2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf.

5.5 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	04.11.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft nimmt im Folgenden zur IQWiG-Bewertung von Nivolumab (OPDIVO®) vom 15.10.2015 Stellung.</p> <p>Opdivo® ist für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen.</p> <p>Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt auch in Deutschland weiterhin an. Trotz verstärkter Früherkennungsbemühungen ist die Mortalität bislang nicht wesentlich gesunken.[1]</p> <p>Im fortgeschrittenen Tumorstadium betrug die durchschnittliche Überlebenszeit historisch lediglich sechs Monate bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von nur 25 Prozent. Damit ist das metastasierte Melanom auch weiterhin einer der aggressivsten Tumoren überhaupt.[2]</p> <p>Mit der Zulassung von Ipilimumab als Immun-Checkpoint-Inhibitor konnte erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erreicht werden.[3] Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zum Wirkstoff Ipilimumab konnte zeigen, dass sich nach drei Jahren ein Plateau der Überlebenskurve manifestiert.[4, 5]</p> <p>Für Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom konnte das Überleben darüber hinaus durch den Einsatz zielgerichteter Therapien (BRAF- und MEK-Inhibitoren) verlängert werden.</p> <p>Mit der Weiterentwicklung der Immun-Checkpoint-Blockade hin zur PD-1- bzw. PD-1-Liganden-Inhibition haben sich die Therapiemöglichkeiten</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nun nochmals wesentlich verbessert.</p> <p>Die ADO sieht die Zulassung von Nivolumab als essenziellen Baustein auf dem Weg zu einer effektiven Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms an. Die Studien mit PD-Inhibitoren wurden unter breiter Beteiligung deutscher Studienzentren durchgeführt, und somit kann die ADO zur Bewertung dieser Therapie einen wertvollen Beitrag leisten.</p> <p>Wir möchten im Folgenden einige wesentliche Punkte zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie des individuellen Patientennutzens in der Behandlungsrealität aufgreifen und die Beurteilung des IQWiG diesbezüglich kritisch hinterfragen.</p>	
<p>Nivolumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms</p> <p>Die CheckMate-066-Studie beleuchtet die Wirksamkeit von Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Dacarbazin in der Erstlinientherapie: In diese Studie wurden therapienaive BRAF-Wildtyp-Patienten eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war Ipilimumab als Erstlinientherapie in Europa noch nicht zugelassen, so dass als Vergleichstherapie folgerichtig Dacarbazin (DTIC) gewählt wurde.</p> <p>Diese randomisierte Open-Label-Phase-III-Studie mit dem primären Endpunkt Gesamtüberleben zeigt eine 1-Jahres-Überlebensrate von 73% für Nivolumab im Vergleich zu 42% für Dacarbazin. Damit verringerte sich das Mortalitätsrisiko bei Nivolumab-Patienten im Vergleich zu DTIC-Patienten um 58%. Weiterhin zeigen sich deutliche Unterschiede im progressionsfreien Überleben (5,1 vs. 2,2 Monate) und in den Ansprechraten (40% vs. 13,9%) zu Gunsten von Nivolumab. Verglichen</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Dacarbazin wies Nivolumab ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf Nebenwirkungen vom UE-Grad 3 und 4, auf. Somit liegen für die Erstlinientherapie harte Daten für die Therapie von BRAF-Wildtyp-Patienten mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Dacarbazin vor.</p> <p>Ebenso stellen wir fest, dass Nivolumab gegenüber Ipilimumab als weiterem zugelassenen Medikament in der Erstlinientherapie entscheidende Vorteile bietet: Schnelligkeit, Ausmaß und Tiefe des Therapieansprechens sowie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil.[6]</p> <p>Nivolumab in der Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms</p> <p>Mit der CheckMate-037-Studie liegen Daten zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms vor.[7] Eingeschlossen wurden Patienten mit progredientem Melanom, die zuvor eine Therapie mit Ipilimumab und -bei BRAF-Mutation- mit BRAF-Inhibitoren erhalten hatten. Mehr als die Hälfte aller Patienten hatten zuvor mindestens 2 Therapien erhalten und waren damit bereits intensiv vorbehandelt.</p> <p>Diese Studie weist ein prinzipielles Verzerrungspotenzial durch das offene Design mit unterschiedlichen Applikationszyklen von Nivolumab alle 2 Wochen versus entweder Paclitaxel- (175 mg/m²) in Kombination mit Carboplatin (AUC 6) oder DTIC (1000 mg/m²)-Monotherapie, beides alle 3 Wochen appliziert, auf. Durch dieses offene Design sind nach Randomisierung in den Chemotherapiearm 17% der Patienten dieses Therapiearms auf eigenen Wunsch aus der Studie ausgeschieden, unter anderem da in dieser Zeit in den USA bereits ein sog. Compassionate Use Programm mit einem anderen PD1-Inhibitor (Pembrolizumab) zur Verfügung stand.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beide Therapieregimes im Chemotherapiearm sind unseres Erachtens adäquate Vergleichstherapien, auch wenn lediglich Dacarbazin nach Fachinformation zur Therapie zugelassen ist. Sowohl in den deutschen Leitlinien als auch im deutschen Therapiealltag findet sich die Kombinationschemotherapie von Carboplatin und Paclitaxel ab der zweiten Therapielinie im verwendeten Regime wieder. [8, 9]</p> <p>Die Studie Checkmate 037 hat als primäre Endpunkte die Gesamtansprechrate (ORR) und das Gesamtüberleben. In der Gesamtansprechrate zeigte Nivolumab ein deutlich besseres Ansprechen mit 31,7% vs. DTIC bzw. Carboplatin/Paclitaxel mit 10,6%. Darüber hinaus ist das Muster des Ansprechens des Tumors auf Nivolumab relevant: die Patienten sprechen im Median rascher auf die Therapie an (nach 2,1 Monaten) als Patienten mit Chemotherapie (3,5 Monate), und auch nach objektivem Progress der Erkrankung unter Nivolumab kann unter fortgesetzter Therapie ein Ansprechen zu beobachten sein (31% der Patienten wurden jenseits Progress therapiert, und ein Viertel davon (8%) zeigten ein verspätetes Ansprechen. Auch die Anzahl und die Schwere der Nebenwirkungen waren im Nivolumab-Arm deutlich günstiger als im Chemotherapiearm.[7]</p> <p>Diese Daten weisen auf eine deutliche Überlegenheit der Immuntherapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit klassischen Chemotherapeutika hin, wenngleich aktuell noch keine Aussagen zum Gesamtüberleben beider Gruppen gemacht werden kann.</p>	
<p>Wie sehen wir diese frühen Studienergebnisse im Gesamtkontext der Therapie des malignen Melanoms?</p> <p>Nivolumab stellt einen weiteren Meilenstein in der Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms dar.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die EMA stellt fest, dass Nivolumab zu den Arzneimitteln gehört, „die für die öffentliche Gesundheit und insbesondere unter dem Aspekt einer therapeutischen Innovation von erheblichem Interesse sind“ (<i>Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council vom 31. März 2004</i>).</p> <p>Wir setzen Nivolumab in jeglicher Therapielinie unter Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren wie Tumorlast, Metastasenlokalisierung und Symptomatik ein. Dies gilt auch für Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom in der Erstlinientherapie.</p> <p>Die ansprechenden Patienten zeigen oftmals langfristiges Therapieansprechen.</p> <p>Aktuell bleiben in der frühen Nutzenbewertung für Nivolumab einige Fragen offen.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Für eine Aussage zum Ausmaß der Nachhaltigkeit des Therapieansprechens im Sinne des Endpunktes Gesamtüberleben ist es zum aktuellen Zeitpunkt zum Teil noch zu früh. Ob auf Grund des Einsatzes anderer wirksamer Therapien in den Folgetherapielinien zukünftig überhaupt noch Aussagen zum Effekt einer einzelnen Therapielinie im auf das Gesamtüberleben aussagekräftig sind, ist fraglich.2. Welcher Endpunkt in der Nutzenbewertung von Checkpoint-Inhibitoren neben dem Gesamtüberleben geeignet erscheint, ist unklar. Das Progressionsfreie Überleben für Nivolumab stellt sich durchweg besser dar, als das PFS unter Chemotherapien – das Potenzial der Therapie wird mit einer Betrachtung des bloßen PFS allerdings unterschätzt, da Patienten unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren nach anfänglichem Progress ein verzö-	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gertes Ansprechen erreichen können. Das PFS kann allerdings in der frühen Nutzenbewertung als zusätzlicher Indikator zur Abschätzung der Wirksamkeit einer Therapie Anwendung finden.</p> <ol style="list-style-type: none">3. Derzeit kann keine Aussage darüber gemacht werden, in welcher Therapiefolge die Checkpoint-Modifikation bzw. die BRAF-Inhibition bei BRAF-mutierten Patienten eingesetzt werden sollte.4. Zum jetzigen Zeitpunkt unklar ist die Bedeutung bestimmter Biomarker für die Therapieentscheidung (PD-L1-Status des Tumors, der Immunzellen, Immunstatus).5. Weiterhin gibt es bislang keine prospektive klinische Studie, welche die Wirksamkeit einer Chemotherapie nach Einsatz von Ipilimumab und/oder BRAF-Inhibition (hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben) zeigen kann. <p>Um diese Wissenslücken zu schließen, ist die ADO in Zusammenarbeit mit anderen nationalen Fachgesellschaften und innerhalb internationaler Fachgesellschaften an der Durchführung klinischer Studien und an breit angelegten wissenschaftlichen Projekten zur Versorgungsqualität bei fortgeschrittenem Melanom beteiligt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
S. 7, Z. 30 ff und S.8, Z.24 ff	<p>Anmerkung: S7: „Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel ist in Deutschland nicht für die Behandlung des Melanoms zugelassen und kommt daher als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage. Es bleibt die Monotherapie mit Dacarbazin als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ S. 8: „Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten vor.“</p> <p>Die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel stellt im Rahmen der konventionellen Chemotherapie des fortgeschrittenen Melanoms eine im Behandlungsalltag etablierte Option dar. Die Situation, dass bei konventioneller Chemotherapie solider Tumoren Kombinationen zum Einsatz kommen, die spezifisch in der Indikation zugelassen sind ist Alltagspraxis in der Onkologie und kommt im Hinblick auf die genannte Kombination explizit in den S3-Leitlinien für das Melanom zum Ausdruck</p> <p>Sowohl im deutschen Therapiealltag als auch in den Leitlinien findet sich die Kombinationschemotherapie von Carboplatin und Paclitaxel ab der zweiten Therapielinie im verwendeten Regime wieder.[9] In der Ära vor zielgerichteter Therapie und Immuntherapie ist die The-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rapie mit Carboplatin und Paclitaxel im einer großen randomisierten Phase 3 Studie untersucht worden. Die Kombination zeigte sich dabei wirksamer als bisher bekannte Therapien hinsichtlich der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens.[8]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Bewertung von Nivolumab in der zweiten Therapielinie in der Studie CA209-037 im Vergleich zur Chemotherapie sollte sowohl die Dacarbazin- als auch die Carboplatin-Paclitaxel-behandelten Patienten umfassen. Wir bitten die Bewertung dahingehend zu ändern.</p> <p>Mit diesem Vorgehen wird u.E. die Bestimmung eines Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber konventioneller Chemotherapie möglich.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zum einen die Studie CA209-037 vor. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie in die Patienten, die bereits wegen des fortgeschrittenen Melanoms behandelt worden waren, eingeschlossen wurden. In dieser Studie mit zwei Behandlungsgruppen wurde eine Therapie mit Nivolumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes verglichen. Für die Therapie nach Wahl des Arztes standen dem Studienarzt dabei Dacarbazin als Monotherapie oder Carboplatin + Paclitaxel als Kombinationstherapie zur Auswahl. Die Kombination Carboplatin + Paclitaxel ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation vorgelegt, in der die mit Carboplatin + Paclitaxel behandelten Patienten ausgeschlossen wurden. Bei den mit Nivolumab behandelten Patienten wurde jedoch die gesamte Studienpopulation in die Auswertung einbezogen, womit unberücksichtigt blieb, dass sich auch diese Population aufteilt in Patienten, für die vor der Randomisierung nach Wahl des Studienarztes entweder eine Behand-</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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>lung mit Dacarbazin oder mit Carboplatin + Paclitaxel vorgesehen war. Somit führt dieses Vorgehen zu einem Bruch der Randomisierung und von einer Balance der Patientencharakteristika in den zu vergleichen Gruppen kann deshalb nicht mehr ausgegangen werden.</p> <p>Zusammengefasst sind die vorgelegten Ergebnisse aus Studie CA209-037 nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie – beurteilen zu können.</p>
S.9, Z.5ff	<p>Anmerkung: „Da sich durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für Männer und Frauen.“</p> <p>Es liegen wissenschaftlich keine plausiblen Hinweise vor, dass die Immun-Checkpointblockade bei Männern oder Frauen wesentlich unterschiedlich ablaufen könnte. Der Therapieeffekt von Nivolumab und anderen PD1-Inhibitoren weist in den wesentlichen Studien stets in dieselbe Richtung: sowohl Männer als auch Frauen profitieren von der Therapie.</p>	<p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.07.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Demnach ist der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Da aus der statistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe Frauen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis mit gleicher Effektrichtung vorliegt und vor dem Hintergrund einer fehlenden, offenkundigen (patho-)physiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen,</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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>Methodisch ist die Ableitung eines spezifischen Nutzens aus post-hoc-Analysen für Subgruppen problematisch, da mangelnde statistische Power und Verzerrungen durch multiple Analysen dem entgegenstehen.</p> <p>Zudem ist im vorliegenden Fall keine statistische Signifikanz für einen möglichen Unterschied zwischen Männern und Frauen gegeben, so dass die beobachtete Tendenz in der Subgruppenanalyse primär als zufallsbedingt angesehen werden muss.</p> <p>Es ist für uns nicht nachvollziehbar, weswegen das Ausmaß des Zusatznutzens bei grenzwertigem Konfidenzintervall von heruntergestuft wird, und noch weniger verständlich ist die Herabstufung von einem „Hinweis“ auf einen „Anhaltspunkt“.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir schlagen eine geschlechtsunabhängige Bewertung des Zusatznutzens vor.</p>	<p>wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.24, Zeile 11ff.; S.31, Z5 ff.; S75, Z.9 ff.	<p>Anmerkung: „Für die Studie waren 2 Datenschnitte geplant. Der erste Datenschnitt hätte nach etwa 218 Todesfällen erfolgen sollen und der zweite Datenschnitt nach mindestens 312 Todesfällen. Nachdem 110 Patienten verstorben waren, wurde entschieden die Studie aufgrund der nachfolgenden Gründe vorzeitig zu beenden und zu entblinden.“ „Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Diese Einstufung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Studie aufgrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einer ungeplanten Analyse vorzeitig beendet wurde.“ „Es ist zwar richtig, dass die Studie CA209-066 aufgrund des Vorteils im Gesamtüberleben vorzeitig beendet wurde. Problematisch ist jedoch, dass die vorzeitige Beendigung aufgrund einer regelmäßigen Beurteilung unverblindeter Daten und einer ungeplanten Zwischenanalyse erfolgte. Die vorzeitige Beendigung der Studie führte zusätzlich dazu, dass die Nachbeobachtung eines Teils der Patienten sehr kurz war.“</p> <p>Die ADO möchte hierzu festhalten, dass das IQWiG sich in seiner Beurteilung hier ausgesprochen formalistisch auf sein Regelwerk zurückzieht. Eine Verzerrung des Studienendpunktes Gesamtüberleben in der CA209-066-Studie durch die Öffnung des Kontrollarmes mit Dacarbazin für ein crossing-over progredienter Patienten könnte u.E allenfalls den Überlebensvorteil für Nivolumab unterschätzen und damit nicht zu einer falsch positiven Einschätzung des Therapieeffek-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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>tes beitragen.</p> <p>Da ein valides Ergebnis für den primären Endpunkt zum Zeitpunkt der Interimsanalyse somit vorlag, wäre völlig unethisch gewesen, Patienten eine wirksame Therapie vorzuenthalten, allein um eine längere unverzerrte Nachbeobachtung zu erlangen. Die Situation ist insofern abzugrenzen von Studien, die den primären Endpunkt Gesamtüberleben wegen eines crossovers, z.B. nach signifikantem progressionsfreien Überleben nicht erreichen.</p> <p>Es wäre bedauerlich, wenn durch ein solch patientenorientiertes Vorgehen die Nutzenbewertung des neuen Medikaments leiden sollte</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Unabhängig von der prinzipiellen Induktion eines Verzerrungspotenzials durch vorzeitigen Studienabbruch sollte die Studie als Beleg für einen Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben in der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</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 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>

Literaturverzeichnis

1. Katalinic, A., N. Eisemann, and A. Waldmann, Hautkrebsscreening in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 2015. 112(38): p. 629-34.
2. Korn, E.L., et al., Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(4): p. 527-34.
3. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363(8): p. 711-23.
4. Schadendorf, D., et al., Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(17): p. 1889-94.
5. McDermott, D., et al., Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. *Cancer Treatment Reviews*, 2014. 40(9): p. 1056-64.
6. Larkin, J., et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(1): p. 23-34.
7. Weber, J.S., et al., Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 2015. 16(4): p. 375-84.
8. Flaherty, K.T., et al., Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sofenib in metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(3): p. 373-9.
9. Pflugfelder, A., et al., S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ – Kurzfassung. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2013. 11(6): p. 563-594.

5.6 Stellungnahme der DGHO

Datum	5. November 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Nivolumab (Opdivo®) ist nach Ipilimumab (Yervoy®) die frühe Nutzenbewertung eines zweiten, immunologisch wirksamen Arzneimittels bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Der G-BA hat drei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>weitere Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">unvorbehandelt</td> <td>BRAF V600 Mutation nachgewiesen</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td></td> <td>kein</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">BRAF V600 nicht nachgewiesen</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2">Beleg</td> <td>Männer</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td colspan="2">vorbehandelt</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td></td> <td>kein</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>							G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	unvorbehandelt	BRAF V600 Mutation nachgewiesen	beträchtlich	Anhaltspunkt		kein	-	BRAF V600 nicht nachgewiesen	erheblich	Beleg	Männer	beträchtlich	Hinweis	Frauen	gering	Anhaltspunkt	vorbehandelt		nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt		kein	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																																							
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																																					
unvorbehandelt	BRAF V600 Mutation nachgewiesen	beträchtlich	Anhaltspunkt		kein	-																																					
	BRAF V600 nicht nachgewiesen	erheblich	Beleg	Männer	beträchtlich	Hinweis																																					
				Frauen	gering	Anhaltspunkt																																					
vorbehandelt		nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt		kein	-																																					

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Verfahren zu Nivolumab ist das erste einer ganzen Reihe von Nutzenbewertungen zu neuen Checkpoint-Inhibitoren aus der Gruppe der Anti-PD1- bzw. PDL1-Antikörpern in der Onkologie. • Die festgelegten Subgruppen des G-BA sind klinisch relevant. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen nicht in allen Bereichen der Behandlungsrealität. Aus unserer Sicht sinnvolle Vergleichstherapien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. <p>Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <table border="1" data-bbox="313 726 1310 1197"> <thead> <tr> <th colspan="2">Subgruppen</th> <th>Festlegung G-BA</th> <th>Vorschlag DGHO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">unvorbehandelt</td> <td>BRAF V600 Mutation nachgewiesen</td> <td>Vemurafenib</td> <td>BRAF Inhibitor <u>oder</u> Ipilimumab</td> </tr> <tr> <td>BRAF V600 nicht nachgewiesen</td> <td>Dacarbazin</td> <td>Ipilimumab</td> </tr> <tr> <td colspan="2">vorbehandelt</td> <td>patientenindividuell, Chemotherapie: Dacarbazin</td> <td>patientenindividuell, Chemotherapie: Dacarbazin <u>oder</u> Carboplatin/Paclitaxel</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Gegenüber BRAF-Inhibitoren ist nur ein indirekter Vergleich möglich. Solche Vergleiche sind methodisch schwierig und enthalten beim Vorliegen von jeweils nur einer randomisierten Studie große Unsicherheiten. • Gegenüber Dacarbazin führt Nivolumab zu statistisch signifikanten Verbesserungen bei der medianen Ge- 	Subgruppen		Festlegung G-BA	Vorschlag DGHO	unvorbehandelt	BRAF V600 Mutation nachgewiesen	Vemurafenib	BRAF Inhibitor <u>oder</u> Ipilimumab	BRAF V600 nicht nachgewiesen	Dacarbazin	Ipilimumab	vorbehandelt		patientenindividuell, Chemotherapie: Dacarbazin	patientenindividuell, Chemotherapie: Dacarbazin <u>oder</u> Carboplatin/Paclitaxel	
Subgruppen		Festlegung G-BA	Vorschlag DGHO													
unvorbehandelt	BRAF V600 Mutation nachgewiesen	Vemurafenib	BRAF Inhibitor <u>oder</u> Ipilimumab													
	BRAF V600 nicht nachgewiesen	Dacarbazin	Ipilimumab													
vorbehandelt		patientenindividuell, Chemotherapie: Dacarbazin	patientenindividuell, Chemotherapie: Dacarbazin <u>oder</u> Carboplatin/Paclitaxel													

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>samtüberlebenszeit, der Rate von Langzeitüberlebenden, dem progressionsfreien Überleben und der Remissionsrate.</p> <ul style="list-style-type: none">• Gegenüber Ipilimumab führt Nivolumab zu statistisch signifikanten Verbesserungen beim progressionsfreien Überleben, der Remissionsrate, bei Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe, zu einer niedrigeren Rate schwerer Nebenwirkungen und zu einer niedrigeren Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen.• Die Daten des Dossiers zu einem Vergleich von Nivolumab versus Carboplatin/Paclitaxel sind unvollständig.• Der IQWiG-Bericht identifiziert Frauen ohne Nachweis einer BRAF V600-Mutation als Subgruppe mit niedrigerem Zusatznutzen. Diese Subgruppenbildung ist methodisch getriggert, es fehlt die biologische Rationale. <p>Nivolumab ist ein hochwirksames und gut verträgliches Medikament. Der größte klinische Gewinn liegt vermutlich in einer hohen Rate von Langzeitüberlebenden. Das bisherige Verfahren ist nur teilweise geeignet, den Nutzen angemessen zu erfassen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2014 werden 19.700 neue Erkrankungsfälle erwartet [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 59, für Männer bei 66 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.</p> <p>Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation ist der Behandlungsanspruch palliativ. Vor der Einführung der neuen Medikamente lag die mittlere Überlebenszeit bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen uns folgende neue Arzneimittel zur Verfügung:</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - BRAF Inhibitor bei BRAF V600 Mutation <ul style="list-style-type: none"> o Vemurafenib o Dabrafenib - MEK Inhibitor bei BRAF V600 Mutation <ul style="list-style-type: none"> o Trametinib - Immunologischer Checkpoint-Modulator <ul style="list-style-type: none"> o Ipilimumab o Nivolumab o Pembrolizumab 	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Das Maligne Melanom war – zusammen mit dem Nierenzellkarzinom - über lange Jahre der einzige solide Tumor, bei dem eine Form der Immuntherapie zum Behandlungsstandard gehörte. Allerdings war deren Nutzen aufgrund relativ niedriger Wirksamkeit und belastender Nebenwirkungen nicht sehr hoch. Die Behandlungssituation änderte sich grundlegend durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern zur immunologischen Checkpoint-Modulation. Diese Arzneimittel greifen gezielt in die natürliche Regulation des Immunsystems ein. Sie binden an Moleküle der zellulären Interaktion blockieren die Bremse des autologen Immunsystems. Das erste, zugelassene Arzneimittel dieser neuen Gruppe von Medikamenten war der Anti-CTLA4-Rezeptor-Antikörper Ipilimumab. Er wurde 2011 von der EMA für die Zweitlinientherapie, 2013 für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Neuere Antikörper binden an PD-1 bzw. seinen Liganden PD-L1. Nivolumab ist der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Anti-PD-1 Antikörper. Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom								
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	ÜLR ⁶
Robert, 2011 [2]		Dacarbazin	Dacarbazin + Ipilimumab 10mg/kg	502	10,3 vs 15,2 ⁷ n. s.	0,76 p = 0,006	9,1 vs 11,2 0,72 p < 0,001	36,3 vs 47,3 p < 0,001
Larkin, 2015 [3]		Ipilimumab 3mg/kg KG	Nivolumab	631	19,0 vs 43,7 p < 0,001	2,9 vs 6,9 0,57 p < 0,001		
Larkin, 2015 [3]		Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	629	19,0 vs 57,6 p < 0,001	2,9 vs 11,5 0,42 p < 0,001		
Robert, 2015 [4]	keine BRAF V600 Mutation	Dacarbazin	Nivolumab	418	13,9 vs 40,0 p < 0,001	2,2 vs 5,1 0,43 p < 0,001		42,1 vs 72,9 0,42 p < 0,001

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Robert, 2015 [5]		Ipilimumab	Pembrolizumab alle 2 Wochen	557	11,9 vs 33,7 p < 0,001	2,8 vs 5,5 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 74,1 0,63 p = 0,0005
Robert, 2015 [5]		Ipilimumab	Pembrolizumab alle 3 Wochen	555	11,9 vs 32,9 p < 0,001	2,8 vs 4,1 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 68,4 0,69 p = 0,0036

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

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. Dossier und Bewertung von Nivolumab</p> <p>4. 1. Nicht-vorbehandelte Patienten, BRAF V600-Mutation positiv</p> <p>4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für nicht-vorbehandelte Patienten mit Nachweis einer BRAF V600-Mutation wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Festlegung ist in ihrer Einseitigkeit nicht nachvollziehbar.</p> <p>BRAF-Inhibitoren sind hoch wirksame Präparate. Sie führen vor allem zu hohen Remissionsraten und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Chemotherapie. Neben Vemurafenib ist Dabrafenib zugelassen und ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Ein Problem der BRAF-Inhibitoren ist die relativ schnelle Resistenzentwicklung. Kombinationstherapien mit MEK Inhibitoren wie Trametinib oder Cometinib steigern die Ansprechraten und die Dauer des progressionsfreien Überlebens [6, 7]. Auch die Kombinationstherapie mit dem von der EMA zugelassenen Trametinib ist eine geeignete, zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Unklar ist der Stellenwert der Erstlinientherapie mit einem Checkpoint-Modulator. Da die Überlegenheit von BRAF-Inhibitoren gegenüber Check-</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. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews.</p> <p>Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei Therapieoptionen speziell für diese Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Be-</p>

Stellungnehmer: DGHO

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)
	point-Inhibitoren bisher nicht gezeigt wurde, ist auch Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF V600-Mutation geeignet.	schluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt.
	<p>4. 1. 2. Studien</p> <p>Publizierte Daten randomisierter Studien von Nivolumab versus BRAF-Inhibitoren liegen nicht vor. Zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist die Studie CA209-067 geeignet. 31,5% der eingeschlossenen Patienten hatten eine BRAF V600E-Mutation. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].</p>	
	<p>4. 1. 3. Endpunkte</p> <p>4. 1. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Mangels des Vorliegens direkt vergleichender Studien von Nivolumab versus BRAF-Inhibitoren legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs von Daten der Studien CA209-066 (Nivolumab versus Dacarbazin) versus BRIM3 (Vemurafenib versus Dacarbazin) [8] vor. Solche indirekten Vergleiche sind methodisch schwierig und enthalten beim Vorliegen von jeweils nur einer randomisierten Studie große Unsicherheiten.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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)
	Für den Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab ist die Studie CA209-067 geeignet. Allerdings enthalten weder das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch die Publikation ausreichend belastbare Daten zur Überlebenszeit. Grund ist die fehlende Reife der Daten.	
	<p>4. 1. 3. 2. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>In der Studie CA209-067 führte Nivolumab gegenüber Ipilimumab zu mehr als einer Verdoppelung der Remissionsraten und zu mehr als einer Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens. Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne BRAF V600E Mutation. Das wird auch durch eine zweite, publizierte Studie zum Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab/Ipilimumab versus einer Ipilimumab-Monotherapie bestätigt [9].</p>	
	<p>4. 1. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome / Nebenwirkungen</p> <p>Siehe 4. 2. 3. 3.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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. 2. Nicht-vorbehandelte Patienten, BRAF V600-Mutation negativ</p> <p>4. 2. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie ist Ipilimumab, die Festlegung von Dacarbazin ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Ipilimumab ist wirksamer als Dacarbazin [2] in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ohne Nachweis einer BRAF V600-Mutation, siehe Tabelle 2. Nur bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie, z. B. einer aktiven Autoimmunerkrankung, sollte sich der behandelnde Arzt für Dacarbazin entscheiden.</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. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews.</p> <p>Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen für die gesamte Patientenpopulation die Wirkstoffe Ipilimumab und Dacarbazin in Betracht. Eine Monochemotherapie mit Dacarbazin gilt als etablierte Therapieoption. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600-positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>Daten vorgelegt wurden. Auch unter Berücksichtigung des Stellenwertes von Ipilimumab in den Leitlinien in der hier vorliegenden Therapiesituation – die Erstlinien-Therapie – lässt sich derzeit insgesamt noch nicht ableiten, dass Ipilimumab regelhaft einer Behandlung mit Dacarbazin vorzuziehen wäre, weshalb beide als alternative Vergleichstherapien bestimmt werden. Vor dem Hintergrund einer aktuell dynamischen Entwicklung in der Arzneimitteltherapie des fortgeschrittenen Melanoms nach Neuzulassungen und Einführung von mehreren neuen Wirkstoffen in die Versorgung ist jedoch zu erwarten, dass der Wirkstoff Dacarbazin seinen Stellenwert in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms weitgehend verlieren wird.</p>
	<p>4. 2. 2. Studien</p> <p>Zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist die Studie CA209-067 geeignet. 68,5% der eingeschlossenen Patienten hatten keine BRAF V600-Mutation. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3]. Zum Vergleich von Nivolumab versus Dacarbazin ist die Studie CA209-066 geeignet. Sie schloss nur Patienten ohne BRAF V600-Mutation ein.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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. 2. 3. Endpunkte</p> <p>4. 2. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Nivolumab führt gegenüber dem alten Therapiestandard Dacarbazin zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einem Hazard Ratio von 0,42. Von besonderer Bedeutung ist die Nachhaltigkeit der Ergebnisse. Nach 1 Jahr lebten fast drei Viertel der behandelten Patienten mit Nivolumab-Arm. Für den direkten Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab liegen bisher noch keine Auswertungen von Überlebensdaten vor [3]. In dieser Studie war die Überlebenszeit nicht primärer Endpunkt. Da bei der intermediären Auswertung bereits 34,9% der Patienten im Ipilimumab-Arm im weiteren Therapieverlauf mit Pembrolizumab einen anderen, wirksamen Anti-PD1-Antikörper erhielten, kann auch die langfristige Auswertung der Überlebenszeit schwierig werden.</p>	
	<p>4. 2. 3. 2. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Nivolumab führte gegenüber Dacarbazin und gegenüber Ipilimumab zu mehr als einer Verdoppelung der Remissionsraten und zu einer mehr als einer Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens. Das sind klinisch relevante Verbesserungen.</p> <p>Die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab war effektiver als die Monotherapie mit Nivolumab, sowohl bei den Remissionsraten als beim progressionsfreien Überleben.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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. 2. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurde der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwandt. Die Rücklaufquoten auswertbarer Antwortbögen lagen in der Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab zu den unterschiedlichen Analysezeitpunkten zwischen 50 und 85,8%. Bei den Symptomen Fatigue, Dyspnoe und Diarrhoe zeigte sich ein statistisch signifikanter, klinisch fraglicher relevanter Vorteil zugunsten von Nivolumab.</p> <p>In der Studie CA209-066 zum Vergleich von Nivolumab versus Dacarbazin lagen die Rücklaufquoten auswertbarer Fragebögen zwischen zu den unterschiedlichen Analysezeitpunkten zwischen 56,3 und 100%. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	
	<p>4. 2. 3. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Nebenwirkungen von Nivolumab sind Substanzklasseneffekte. In den Studien CA209-066 und CA209-067 traten bei 11,7 bzw. 16,3% der Patienten Nebenwirkungen Grad 3/4 im Nivolumab-Arm gegenüber 17,6% im Dacarbazin- und 27,3% im Ipilimumab-Arm auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen unter Nivolumab waren Diarrhoe (1,0-2,2%), Fatigue (1,3%) und SGOT-Anstieg (1,0). Bei 6,8 bzw. 7,7% der Patienten wurde die Nivolumabtherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Diese</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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)
	Raten sind niedrig.	
	<p>4. 3. Vorbehandelte Patienten</p> <p>4. 3. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Behandlung festgelegt. Diese Festlegung berücksichtigt die jeweils unterschiedlichen Vortherapien und die Notwendigkeit der Reaktion auf Nebenwirkungen.</p> <p>Nur formal, aber nicht inhaltlich, nachvollziehbar ist die Reduktion der Chemotherapie auf Dacarbazin als Chemotherapie. Platinderivate und Taxane sind wirksame Zytostatika. Sie werden bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom empfohlen, eingesetzt und sind in einem realitätsorientierten Verfahren als Vergleichstherapie geeignet [10, 11].</p>	
	<p>4. 3. 2. Studien</p> <p>Mit der Studie CA209-037 liegt eine Phase-III-Studie vor, in der vorbehandelte Patienten zu Nivolumab versus Chemotherapie (Dacarbazin oder Carboplatin/Paclitaxel) randomisiert wurden. Erste Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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. 3. Endpunkte</p> <p>Die publizierten Ergebnisse beinhalten nur die Remissionsraten, das Dossier nur die Daten zu den Patienten, die Dacarbazin als Chemotherapie erhielten. Diese unvollständigen Daten lassen Wirksamkeit erkennen, sind aber für eine Nutzenbewertung nicht ausreichend.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie wird übernommen.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Weiterentwicklung der im Wesentlichen in den Jahren 2010 und 2011 erarbeiteten Methodik werden wichtige Kriterien der Morbidität nicht erfasst. Das führt in diesem Bericht zu einer Herabstufung des Nutzens von Nivolumab bei Männern ohne Nachweis einer BRAF V600E-Mutation. Im Bericht heißt es: „Aufgrund der Unsicherheit bei der Interpretation der Nebenwirkungen ist eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden nicht möglich. Zudem gibt es auch keine anderen Ergebnisse, die zu einer Abwägung beitragen können, da die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht verwertbar sind.“ Ein solches Vorgehen erscheint in einem offiziellen Bericht recht willkürlich.</p> <p>Ein weiterer Schwachpunkt des Berichtes ist die rein methodengetriggerte Identifikation der Frauen als Subgruppe mit niedrigerem Zusatznutzen innerhalb der Patienten ohne Nachweis einer BRAF V600-Mutation. Die</p>	<p>Das IQWiG wurde mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Unter Berücksichtigung dieser Daten gelangt das IQWiG im Addendum zur Nutzenbewertung zu einer anderen Gesamtaussage zum Zusatznutzen für die vorliegende Fragestellung (<i>siehe Abschnitt D.3 im vorliegenden Dokument</i>).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>Studie CA209-066 war nicht auf den Nachweis einer Wirksamkeit von Nivolumab in dieser Subgruppe angelegt. Darüber hinaus fehlt die wissenschaftliche Rationale für einen solchen Unterschied.</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne die im Verfahren vorgesehene Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt.</p>	<p><i>Zur Subgruppenanalyse nach Geschlecht:</i></p> <p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.07.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Demnach ist der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Da aus der statistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe Frauen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis mit gleicher Effektrichtung vorliegt und vor dem Hintergrund einer fehlenden, offenkundigen (patho-)physiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen, wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das Verfahren ist die erste von zahlreichen Nutzenbewertungen von Anti-PD1- bzw. PDL1-Antikörpern in der Onkologie. Da in diesem Forschungsgebiet zurzeit fast monatlich neue Ergebnisse publiziert werden, ist eine frühe Nutzenbewertung besonders herausfordernd.</p> <p>Der schwierigste Punkt ist die Festlegung von Dacarbazin als Vergleichstherapie bei Patienten ohne Nachweis einer BRAF V600-Mutation. In der Behandlungsrealität wird zwischen Nivolumab und Ipilimumab entschieden. Entsprechend artefiziell sind die Berechnungen zur Wirksamkeit, aber</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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>vor allem zum Schaden von Nivolumab. Die Problematik setzt sich fort bei der Bewertung von Nivolumab für Patienten mit Nachweis einer BRAF V600-Mutation. Hier ist nur ein indirekter Vergleich mit BRAF-Inhibitoren möglich.</p> <p>Der größte Gewinn von Nivolumab liegt wahrscheinlich in der hohen Rate von Langzeitüberlebenden. Belastbare Daten zu diesem Endpunkt benötigen mehr Nachbeobachtungszeit.</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
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364:2517-2526, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab monotherapie in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23-34, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
4. Robert C, Long GV, Brady B et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372:320-330, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
5. Robert C, Schachter J, Long GV et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 372:2521-2532, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
6. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 371:1867-1876, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1408868
7. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 386:444-451, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4
8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364:2507-2516, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782
9. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al.: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 372:2006-2017, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428
10. Keilholz U et al.: Melanom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>
11. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf
12. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:375-384, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8

5.7 Stellungnahme der medac GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschiedliche IQWiG-Bewertung des Zusatznutzens in Abhängigkeit des Geschlechtes.</p> <p>IQWiG bewertet [1] die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens in der Fragestellung 2: „Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor“ unterschiedlich nach Geschlecht.</p> <p>Hier ist die Herleitung nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien das IQWiG bei den Frauen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gibt, während bei den Männern einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen berechnet.</p> <p>Zusätzlich konsterniert das IQWiG, dass geschlechterunabhängig keine abschließende Einschätzung zu den Nebenwirkungen vorgenommen werden können.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Für die Fragestellung 1: „Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor“ mit Vemurafenib als zVT verwendet der pharmazeutische Unternehmer die BRIM 3 Studie für den indirekten Vergleich. Hier stellt sich die Frage, ob als zVT nicht Dabrafenib herangezogen werden könnte (BREAK-3 Studie [2]) und damit ein möglicher indirekter Vergleich formal verwendbare Daten geliefert hätte. So wurden in der Break 3 Studie die Patienten im Dacarbazin-Arm 2,8 Monate behandelt, während die Patienten der BRIM 3 Studie im Dacarbazin-Arm ~ 0,8 Monate behandelt wurden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] IQWiG-Berichte – Nr. 331; Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

[2] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 380(9839):358-65.

5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.11.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Nivolumab wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms.</p> <p>Abgeleitet aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet das IQWiG bei seiner Bewertung insg. 3 Teilpopulationen.</p> <p>Für (a) nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, sah das IQWiG den Zusatznutzen im Vergleich zu Vemurafenib als nicht belegt an. Der hier vorgelegte indirekte Vergleich wurde als ungeeignet eingestuft.</p> <p>Für (b) nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, stellte das IQWiG auf Basis einer Studie einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen bei Männern sowie einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen bei Frauen gegenüber Dacarbazin fest. Ausschlaggebend waren dabei Vorteile beim Gesamtüberleben.</p> <p>Bei (c) vorbehandelten Patienten wurde der Zusatznutzen im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie als nicht belegt angesehen. Die vorgelegten Auswertungen einer weiteren Studie waren nach Auffassung des IQWiG ungeeignet, da die Randomisierung aufgehoben wurde. Ebenso seien die Daten zu nicht vorbehandelten Patienten hier nicht übertragbar.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent</p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier insb. hinsichtlich der Aufteilung des Anwendungsgebietes und der jeweils aufgeführten/intendierten therapeutischen Optionen) nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 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.“</p> <p>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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Im Abschnitt 2.4.2.4 stellt das IQWiG einen Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktion mit $p=0,187$) hinsichtlich des Geschlechts beim Endpunkt Gesamtüberleben fest. Für die Männer liegt das HR bei 0,34 [95%-KI: 0,22; 0,54], $p < 0,001$ und für die</p>	<p>Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 01.07.2014) zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Demnach ist der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Da aus der sta-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Frauen bei 0,56 [95%-KI: 0,33; 0,95], $p=0,028$. Daraus folgen anschließend unterschiedliche Empfehlungen zum Zusatznutzen für Männer bzw. Frauen in der Teilpopulation nicht vorbehandelter Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist.</p> <p>Die aufgeführte Subgruppenanalyse und die daraus abgeleiteten Beurteilungen folgen wiederholt einer IQWiG-eigenen Methodik, ohne dass eine Vielzahl von methodischen Limitationen und pathophysiologischen Überlegungen hinreichend gewürdigt werden. Eine differenzierte Diskussion zur medizinischen Plausibilität der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen findet in der vorliegenden Bewertung nicht statt. Diese wäre jedoch eine notwendige Voraussetzung, um die mögliche Zufälligkeit eines solchen Effektes („falsch positiv“) glaubwürdig ablehnen zu können.</p> <p>Während für die Effektmodifikation hinsichtlich des ECOG-Performance-Status die Stärke der Effektmodifikation („nur ein Hinweis“) sowie die Effektrichtung („die Effektschätzungen in den beiden Subgruppen haben dieselbe Richtung“) offensichtlich eine limitierende Bedeutung haben, scheint das für die Effektmodifikation beim Gesamtüberleben für das Institut nicht der Fall zu sein. Beim Gesamtüberleben liegen jedoch ebenfalls nur ein Hinweis ($p=0,187$) für eine Effektmodifikation und keine Effekturnkehr vor. Dies wird jedoch vom IQWiG nicht thematisiert.</p> <p>Zusätzlich stellt das IQWiG fest:</p> <p><i>„In der vorliegenden Situation zeigt sich für die Gesamtpopulation jedoch ein deutlicher statistisch signifikanter Effekt, der sich gemäß den Angaben in Tabelle 18 zudem durchgängig seit der</i></p>	<p>tistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, sowohl für die Subgruppe der Männer als auch für die Subgruppe Frauen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis mit gleicher Effektrichtung vorliegt und vor dem Hintergrund einer fehlenden, offenkundigen (patho-)physiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen, wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Auswertung im März 2014 zeigt. Auf dieser Basis kann für die Gesamtpopulation ein Hinweis abgeleitet werden. Aufgrund der Größe des Effektes für die Teilpopulation der Männer, kann diese Annahme auch auf die Männer übertragen werden, sodass hier ebenfalls ein Hinweis abgeleitet wird. Diese Annahme lässt sich hingegen nicht auf die Teilpopulation der Frauen übertragen, für die sich ein deutlich geringerer Vorteil zeigt als für die Männer und die Gesamtpopulation. Daher bleibt die Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Frauen bei einem Anhaltspunkt.“</i></p> <p>Die oberen Überlegungen des Instituts zur nicht gegebenen Übertragbarkeit der Ergebnissicherheit von der Gesamtpopulation auf Frauen sind nicht nachvollziehbar. Die Beurteilung des IQWiG erfolgt hier zudem auf Basis der Effektgröße der Subgruppen, wobei die Limitationen solcher Schlussfolgerungen aufgrund deutlich geringerer Fallzahl bei Frauen unerwähnt bleiben. Das vorliegende Konfidenzintervall dieser Subgruppe (95%-KI: 0,33; 0,95) verwendet das IQWiG sowohl für das Ableiten der Ergebnissicherheit (hier Anhaltspunkt statt Hinweis) als auch für das Ableiten des Zusatznutzenausmaßes (hier gering statt beträchtlich). Auch dieses Vorgehen ist zu hinterfragen, da aus dem Konfidenzintervall einer Subgruppe Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens gezogen werden.</p> <p>Die Limitation der Vorgehensweise des IQWiG sollten im Stellungnahmeverfahren sowie vom G-BA im Rahmen seiner Beschlussfassung kritisch hinterfragt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	05.11.2015
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung des Zusatznutzen in der Fragestellung 2</p> <p>Das IQWiG kommt auf Basis der Studie CA209-066 in der Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist) auf S. 35 zu dem Schluss, dass die Daten zu den Nebenwirkungen „<i>aufgrund des hohen Anteils von erfassten Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar</i>“ sind [1]. Die Problematik einer Trennung zwischen Nebenwirkungen und Symptomen der Progression der zugrunde liegenden Erkrankungen existiert generell in onkologischen Studien. Die Einschätzung des Arztes bei der Einstufung ist hier maßgeblich. Eine nachträgliche „Bereinigung“ der Daten durch den pharmazeutischen Unternehmer scheint problematisch, da dieses Vorgehen potenziell zu methodischen Mängeln führen kann.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Problematik werden die eingereichten Überlebenszeitanalysen nicht berücksichtigt und stattdessen eine qualitative Analyse naiver Proportionen betrachtet. In einer Reihe von Verfahren wurde die Verwendung von naiven Proportionen bei unterschiedlich langer Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen jedoch vom IQWiG als nicht aussagekräftig bewertet (z.B. Afatinib und Trastuzumab Emtansin). Aus diesem</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 MedDRA¹⁵): „Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom“. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese unerwünschten Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung insgesamt einen signifikanten Anteil ausmachen, wird dieses Vorgehen hinsichtlich einer vergleichenden Bewertung als nicht adäquat beurteilt. Für die vorliegenden Bewertungen werden die Analysen herangezogen, die der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegt hat, in denen unerwünschte Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ausgeschlossen wurden.</p>

¹⁵ Medical Dictionary for Regulatory Affairs

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grund sollte wie in den Verfahren von z.B. Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) die Überlebenszeitanalysen berücksichtigt werden.</p> <p>Des Weiteren stuft das IQWiG den nach seiner Methodik erfassten erheblichen Zusatznutzen für Männer und geringen Zusatznutzen für Frauen im Endpunkt Gesamtüberleben herunter und begründet dies auf S. 42 wie folgt: <i>„Bei den Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Darüber hinaus liegen keine verwertbaren Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass weitere Auswertungen zeigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben vollständig aufgewogen würde“</i> [1]. Die Rationale für eine Herabstufung bzw. das Aufwiegen des Zusatznutzens in Bezug auf das Gesamtüberleben aufgrund mangelnder Daten in Bezug auf andere Endpunkte ist nicht nachvollziehbar. Bestünde eine medizinische Rationale, dass der Effekt nicht genau abgeschätzt werden kann, kann von der Einstufung ‚nicht quantifizierbarer Zusatznutzen‘ Gebrauch gemacht werden.</p>	<p>Das IQWiG wurde mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Unter Berücksichtigung dieser Daten gelangt das IQWiG im Addendum zur Nutzenbewertung zu einer anderen Gesamtaussage zum Zusatznutzen für die vorliegende Fragestellung (<i>siehe Abschnitt D.3 im vorliegenden Dokument</i>).</p> <p>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 vorgebrachten Stellungnahmen sowie eines vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.</p>
<p>Weiterentwicklung Therapielandschaft</p> <p>Der G-BA hat für die Bewertung von Nivolumab für die Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib festgelegt und für die Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist) Dacarbazin oder Ipilimumab. Es muss an dieser Stelle berücksichtigt werden, dass sich derzeit die Therapielandschaft des fortgeschrittenen metastasierten Melanoms stark wandelt. Neben dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib sind nun auch der MEK-Inhibitor Trametinib auf dem Markt verfügbar, sowie die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib zugelassen. Die Daten der Kombination aus einem BRAF- und MEK-Inhibitor zeigen einen signifikanten Vorteil gegenüber der Monotherapie mit Vemurafenib bzw. Dabrafenib. In den Studien zur Kombination aus Dabrafenib und Trametinib konnte das bisher erreichte Gesamtüberleben [2;3] signifikant verlängert werden [4]. Auch bezüglich der Krankheits-symptome, Lebensqualität und unerwünschten Ereignisse zeigen sich signifikant positive Effekte der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie [4;5]. Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib befindet sich derzeit ebenfalls im Verfahren der frühen Nutzenbewertung. In Zukunft wird eine weitere Kombinationstherapie aus einem BRAF- und MEK-Inhibitor mit den Substanzen Vemurafenib mit Cobimetinib zugelassen werden, die ebenfalls gegenüber der Monotherapie mit Vemurafenib signifikante Vorteile zeigt [6].</p> <p>In der Immuntherapie wurde zusätzlich Pembrolizumab zugelassen. Weitere Kombinationstherapien in der Immuntherapie können für das folgende Jahr erwartet werden.</p> <p>Durch diese sich schnell wandelnde Therapielandschaft beim Melanom könnte eine Anpassung der Leitlinie erfolgen, deren Aktualisierung für das Jahr 2015 vorgesehen ist [7]. Es sollte überprüft werden, wie bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie bei Indikationen wie dem malignen Melanom mit sich sehr schnell wandelndem Therapiespektrum in Zukunft vorgegangen werden kann, um auch der Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext gerecht zu werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (A15-27). Stand: 13.10.2015. Zugriff unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab.pdf
2. Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
3. Hauschild A et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
4. Robert C et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9.
5. Grob JJ et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1389-98.
6. Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1867-76.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1 - Februar 2013. Zugriff unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf

5.10 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	29. Oktober 2015
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

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)
7, 30-33	<p>Anmerkung:</p> <p>"Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel ist in Deutschland nicht für die Behandlung des Melanoms zugelassen und kommt daher als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage."</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>"Bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und Fortschreiten der Krebserkrankung unter oder nach einer Therapie mit Ipilimumab ist eine patientenindividuell bestimmte Chemotherapie [insbesondere MTIC-basierte Regime (Dacarbazin, Temozolomid), sowie Paclitaxel, Carboplatin bzw. die Kombination Paclitaxel/Carboplatin (CarboTax-Schema)] nach Maßgabe des behandelnden Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen. Als MTIC-basierte Monochemotherapie zugelassen ist in Deutschland nur Dacarbazin, und dies auch nur für einen Teilbereich (metastasiertes Melanom) des Anwendungsgebietes von Nivolumab (nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom) [1], international auch Temozolomid [2,3,4]. Beim malignen Melanom ist der Mechanismus der Chemoresistenz beschrieben [5, 6]. Hatte der Patient bereits vor Ipilimumab eine Chemotherapie, ist bei Fortschreiten der Krebserkrankung unter oder nach Ipilimumab daher nur eine von der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</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>früheren Chemotherapie abweichende Chemotherapie zweckmäßig, unter Berücksichtigung der gesamten Chemotherapievorgeschichte des Patienten. Diese individuell zu bestimmende zweckmäßige Therapie ist aus leitliniengestützten Mono- oder Polychemotherapien auszuwählen. Paclitaxel, Carboplatin sowie die Kombination aus beiden sind die durch Leitlinien am besten gestützten Nicht-MTIC-Regime [7, 8]. Paclitaxel und Carboplatin können alleine oder in Kombination auch dann eingesetzt werden, wenn alle MTIC-basierten Mono- oder Polychemotherapien als zweckmäßige Vergleichstherapien ausscheiden, weil der Patient vor Ipilimumab bereits ein MTIC-basiertes Regime hatte. Paclitaxel, Carboplatin bzw. CarboTax sind daher in dieser Lebensendsituation für die Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht zu ziehen. Hierfür spricht auch, dass ca. 60% der Patienten in Checkmate-037 Prä-Randomisierung für die Anwendung von CarboTax zugeordnet wurden. Die Anwendung von CarboTax bei vortherapierten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in der Studie CA209-037 entspricht somit der Versorgungsrealität in Deutschland und ist deswegen zu berücksichtigen."</p>	
32, 9-10 sowie 115-119, Tabel-	<p>Anmerkung: "Die häufigen UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen finden sich in Tabelle 16." und "Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2, Nivolumab vs. Dacarbazin)"</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

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)
len 41-45	„Die Selektionskriterien seitens IQWiG für häufige UEs in Tabelle 16 sind nicht nachvollziehbar, insbesondere unter Berücksichtigung der Tabellen 41 - 45 in Anhang D.“ Beispielsweise wurde für das UE „Erythem“ ein potenziell bedeutsamer Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen gesehen, für das UE „Nasopharyngitis“ hingegen nicht, obwohl das Ausmaß des Unterschiedes identisch ist. Bei den schwerwiegenden häufigen UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) ist das Ausmaß des Unterschiedes bei Anämie wie auch Lungenembolie identisch, dennoch wurde nur die Lungenembolie berücksichtigt. Hier ist eine einheitliche Vorgehensweise angemessen.	
8, 15-16	Anmerkung: "Möglichkeit des Wechsels zu einer Anti- Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-Antikörper-Therapie im Dacarbazin-Arm." Bislang ist in Deutschland kein Antikörper gegen Programmed Death Ligand-1 zugelassen, sondern nur direkt gegen Programmed Death-1 Rezeptor. Vorgeschlagene Änderung: "Möglichkeit des Wechsels zu einer Anti- Programmed Death-1 (PD-1)-Antikörper-Therapie im Dacarbazin-Arm."	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Literaturverzeichnis

- [1] Fachinformation Dacarbazin Lipomed, April 2010
- [2] Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited. Product information TEMODAL Capsules, 16 June 2015. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-06210-3&d=2015102616114622412> (Zugriff 26. Oktober 2015)
- [3] Merck Sharp & Dohme (NZ) Ltd. New Zealand Data Sheet. Temodal capsules. 08. Mai 2015. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/t/Temodalcap.pdf> (Zugriff 26. Oktober 2015)
- [4] Merck Sharp & Dohme (Israel) Company Ltd. Temodal 5, 20, 100, 250 mg hard capsules. March 2011. http://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/Temodal_Dr_1336647074910.pdf (Zugriff 26. Oktober 2015)
- [5] Schadendorf D, Czarnetzki M. Chemoresistenz des malignen Melanoms. Mechanismen und Modulationsmöglichkeiten. Hautarzt 1994;45:678-84.
- [6] Tawbi HA, Buch SC. Chemotherapy resistance abrogation in metastatic melanoma. Clin Adv Hematol Oncol 2010;8:259-66
- [7] S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1 - Februar 2013. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf (Zugriff 26. Oktober 2015)
- [8] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma, Version 3.2015. 2015 www.nccn.org (Zugriff 26. Oktober 2015)

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 24. November 2015
von 10.00 Uhr bis 11.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Feghelm
Frau Dr. Kupas
Herr Neugebauer
Herr Dr. Sickmann

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

Herr Dr. Daniels-Trautner
Herr Henschel

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

Frau Barth
Frau Dr. Kleylein-Sohn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Kaskel
Frau Dr. Wendel-Schrief

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Dr. Paulides

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal
Frau Dr. Haase (nicht anwesend)

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier beim G-BA zu einer erneuten Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren von Arzneimitteln, konkret Opdivo®. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Oktober 2015, die Ihnen vorliegt.

Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Bristol-Myers Squibb, dann die AkdÄ, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, dann Amgen, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Roche Pharma, Novartis Pharma, MSD und der vfa.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Uns sind gemeldet Frau Feghelm, Frau Dr. Kupas, Herr Neugebauer und Herr Dr. Sickmann von Bristol, dann Herr Professor Mühlbauer und Herr Dr. Paulides von der AkdÄ, dann Herr Dr. Daniels-Trautner und Herr Henschel von Roche, dann Herr Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, dann Frau Barth und Frau Dr. Kleylein-Sohn von Novartis, Herr Dr. Kaskel und Frau Dr. Wendel-Schrief von MSD, dann Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. Herr Professor Weichenthal und Frau Dr. Haase, beide von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, verspäten sich; wir werden festhalten, wenn sie eintreffen. – Dann können wir die Anwesenheit so als festgestellt zu Protokoll nehmen.

Der übliche Hinweis, den Sie ja alle schon kennen: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte Ihren Namen nennen, damit Sie zum jeweiligen Unternehmen oder zur jeweiligen Organisation zugeordnet werden können.

Vorschlag: Pharmazeutischer Unternehmer beginnt kurz mit einer Einführung. – Herr Neugebauer, bitte schön.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Sehr geehrter Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Einleitend würden wir Ihnen gerne einige unserer wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Nivolumab im fortgeschrittenen Melanom zusammenfassen. Wenn Sie gestatten, Herr Professor Hecken, würde ich während meines Eingangsstatements an Frau Feghelm übergeben, die dann noch etwas detaillierter auf den einen oder anderen Punkt eingeht.

Im Wesentlichen würde ich heute gerne – Ihr Einverständnis, Herr Vorsitzender, auch da vorausgesetzt – bezüglich des IQWiG-Berichts zu folgenden Punkten mit Ihnen sprechen: erstens zur Beurteilung des IQWiG bezüglich der vorbehandelten Patienten, zweitens zur Einschätzung des Zusatznutzens bei therapienaiven Patienten mit BRAF-Mutation und drittens zur Akzeptanz der verbesserten Verträglichkeit und die Aufteilung des Geschlechts bei den therapienaiven Patienten ohne BRAF-Mutation.

Ich möchte, bevor ich beginne, noch kurz meine Kollegen vorstellen, die heute mitgekommen sind, um Ihre Fragen zu beantworten. Zwei Plätze links von mir sitzt Frau Dr. Kupas; sie ist bei mir im Team zuständig für Methodik und Statistik. Zu meiner linken Seite sitzt Herr Dr. Sickmann; er ist unser Experte für Medizin und kann Ihre Fragen heute in der Diskussion hoffentlich weitgehend beantworten. Zu meiner rechten Seite sitzt Frau Feghelm; sie steht Ihnen für Fragen bezüglich Epidemiologie und Kosten zur Verfügung. Mein Name ist Dirk

Neugebauer; ich bin in der Geschäftsleitung bei Bristol-Myers unter anderem zuständig für den Geschäftsbereich Markt und Erstattung.

Erlauben Sie mir, nun ein paar Worte zum Wirkstoff Nivolumab zu sagen. Nivolumab ist das zweite Immunonkologikum von Bristol-Myers Squibb. Immunonkologika wie Nivolumab sind sogenannte Checkpoint-Inhibitoren, die einem Wirkansatz folgen, den man – ich glaube, das kann man durchweg so sagen – als revolutionär in der Krebstherapie bezeichnen kann. Checkpoint-Inhibitoren wirken darüber, dass sie das eigene Immunsystem im Kampf gegen den Krebs aktivieren. Bedingt durch diesen Wirkmechanismus ist die Wirkung von Nivolumab weitgehend unabhängig von eventuellen Vortherapien, von spezifischen Mutationen des Tumors oder gar vom Geschlecht. Ebenfalls bedingt durch den Wirkmechanismus ist der Wirkansatz auch nicht auf einzelne Krebsarten beschränkt. Er bietet ein großes Potenzial, wie wir meinen, für viele verschiedene Tumorarten, gerade bei weit fortgeschrittenen Tumoren, bei denen es bislang leider Gottes wenig Hoffnung für die Patienten gab.

Meine Damen und Herren, heute geht es um das Anwendungsgebiet Melanom. Seit 2011 sind in Deutschland erfreulicherweise sechs neue Substanzen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen worden, drei immunonkologische, die ihre Wirkung bei allen Patienten erzielen können, und drei zielgerichtete, die bei Patienten Einsatz finden, deren Tumore eine BRAF-Mutation haben. Aufgrund dieses sehr dynamischen Therapie-Umfeldes haben wir uns in diesem AMNOG-Verfahren auch den Fragen zu stellen, zu denen keine direktvergleichenden Studien durchgeführt wurden. Dieser Herausforderung sind wir von BMS dadurch nachgekommen, dass wir die verfügbare Evidenz bestmöglich – ich betone: bestmöglich – aufgearbeitet haben. Somit konnten wir aus unserer Sicht zeigen, dass im gesamten Anwendungsgebiet durchweg ein Zusatznutzen für Nivolumab besteht.

Jetzt zu der Nutzenbewertung. Worum geht es heute? – Der G-BA hatte drei Teilpopulationen definiert. Das waren, wie eingangs erwähnt, die vorbehandelten Patienten, die therapienaiven Patienten mit BRAF-Mutation und die therapienaiven Patienten ohne BRAF-Mutation. Das IQWiG hat in seinem Bericht nur in der dritten dieser drei Teilpopulationen einen Zusatznutzen gesehen, in dieser aber die Verträglichkeitsdaten nicht akzeptiert und ein unterschiedliches Ausmaß für Männer und Frauen festgestellt. Wir sehen das – ich glaube, das dürfte Sie nicht wundern – etwas anders. Deswegen sind wir heute hier und nehmen gern die Möglichkeit wahr, dazu noch einmal Stellung zu beziehen und das kurz zu begründen.

Wenn Sie gestatten, sehr geehrter Herr Professor Hecken, würde ich jetzt hierzu, wie eingangs erwähnt, das Wort an Frau Feghelm geben, die das kurz noch etwas tiefer begründet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb): Danke. – Zunächst zur Teilpopulation der vorbehandelten Patienten. Hier wurde bislang kein Zusatznutzen gesehen, da man unserer These der Übertragbarkeit der Evidenz von therapienaiven Patienten nicht gefolgt ist. Es ist richtig, dass die verfügbare Phase-III-Studie, die 037, aufgrund von Verzerrungen methodisch nicht geeignet war, um einen Zusatznutzen nach den Kriterien der frühen Nutzenbewertung darzulegen. Es ist uns deswegen umso wichtiger, zu betonen, dass die überlegene Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab nach unserer Meinung nicht dadurch aufgehoben wird, dass eine Vortherapie stattgefunden hat. Deswegen konnten wir gegenüber jeder infrage kommenden zVT zeigen, dass Nivolumab einen patientenrelevanten Vorteil bietet. Die Daten stammen zwar von therapienaiven Patienten, wegen der signifikanten Ergebnisse und der

sehr ausgeprägten Effekte halten wir das Heranziehen dieser Daten aber für sachgerecht. Wir sind den Unsicherheiten, die aus dieser Übertragbarkeit entstehen, dadurch begegnet, dass wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet haben.

Nun zu Punkt zwei, der Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit BRAF-Mutation. Hier wurde der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich bislang nicht anerkannt. Grund ist, soweit wir das gelesen haben, vor allem, dass die Unabhängigkeit der Wirkung von Nivolumab vom BRAF-Status nicht anerkannt wurde. Deswegen ist es uns wichtig, heute noch einmal zu betonen, dass die Wirksamkeit eines Checkpoint-Inhibitors wie Nivolumab eben nicht vom BRAF-Mutationsstatus des Tumors abhängig ist. Das ist zunächst aufgrund des Wirkmechanismus naheliegend. Wir konnten darüber hinaus, wie wir meinen, vor allen Dingen mit patientenindividuellen Daten aus einer nach BRAF-balancierten Phase-III-Studie zeigen, dass es keinen Hinweis gibt, dass der BRAF-Status die Wirksamkeit oder die Verträglichkeit von Nivolumab beeinflusst. Deswegen halten wir den vorgelegten indirekten Vergleich für durchaus geeignet, um einen Zusatznutzen abzuleiten.

Schließlich zur Teilpopulation der therapienaiven Patienten ohne BRAF-Mutation. Hier gibt es, wie wir meinen, weder einen Grund dafür, Männer und Frauen getrennt zu betrachten, noch dafür, die Verträglichkeitsdaten nicht anzuerkennen. In dieser Teilpopulation liegen zwei RCTs vor. Für die eine, die 066 gegen Dacarbazin – Dacarbazin haben wir als zVT ausgewählt –, liegen bereits Daten zum Gesamtüberleben vor. Sie zeigen mit einer Hazard Ratio von 0,42 eine eindrucksvolle Verbesserung des Gesamtüberlebens – und das bei verbesserter Verträglichkeit gegenüber Dacarbazin. Wir haben zeigen können, dass die Ergebnisse unabhängig vom Geschlecht sind. Deswegen ist es nach unserer Meinung auch nicht notwendig, die Patienten bezüglich des Merkmals Geschlecht zu splitten.

Zur Verträglichkeit. In unseren Studien wurden unter den unerwünschten Ereignissen sämtliche unerwünschten Ereignisse erfasst. Wir denken, dies ist ein zulässiges und in der Onkologie durchaus nicht unübliches Vorgehen. Deswegen sind unserer Meinung nach die schon im Dossier vorgelegten Hauptanalysen sachgerecht. Sie haben deutliche Verträglichkeitsvorteile gezeigt, vor allen Dingen bei den patientenrelevanten Grad-3- und -4-Ereignissen und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dieser signifikante Verträglichkeitsvorteil bleibt aber auch dann konsistent bestehen – das zu betonen ist uns, sehr verehrte Damen und Herren, sehr wichtig –, wenn man die unerwünschten Ereignisse gemäß der Anregung des IQWiG um solche Ereignisse bereinigt, die sicher auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Wir denken schlussfolgernd also, dass man einen erheblichen Zusatznutzen für diese gesamte Teilpopulation akzeptieren kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank dafür, dass Sie uns die Gelegenheit gegeben haben, Ihnen das im Eingangsstatement noch einmal so darzulegen und zu den Punkten, die im IQWiG-Bericht aufgeführt worden sind, Stellung zu nehmen. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion. Hoffentlich können wir Ihre Fragen weitgehend beantworten. Die eingereichte Stellungnahme haben Sie alle ja vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass Herr Professor Weichenthal eingetroffen ist.

Meine erste Frage geht an die AkdÄ. Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme zum einen kritisch auseinandergesetzt mit der Unterscheidung in Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zwischen Männern und Frauen in der Gruppe der BRAF-negativen Patientinnen und Patienten, zum anderen haben Sie, wie mehrere Stellungnehmer auch, kritische Anmerkungen zur Angemessenheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der daraus abzuleitenden Zusatznutzenbewertung gemacht. Vielleicht könnten Sie das an der Stelle präzisieren. – Herr Professor Mühlbauer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte vorausschicken, dass aus Sicht der AkdÄ dieses neue Medikament tatsächlich einen therapeutischen Fortschritt darstellt. Wir nehmen das sehr positiv zur Kenntnis. In diesem Verfahren ist aber die Klärung des Zusatznutzens Aufgabe, insbesondere Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens. Hier muss man sich natürlich an die wissenschaftliche Datenlage halten. Nichtsdestotrotz sehen wir es als Aufgabe der AkdÄ an, auch ein bisschen den klinischen Blickwinkel hineinzubringen.

Das bringt mich auf Ihre erste Frage, die Unterscheidung zwischen Männern und Frauen. Da ist durchaus festzuhalten – dem stimmt die AkdÄ zu –, dass der Interaktionstest statistisch signifikant ist. Allerdings empfiehlt die AkdÄ nach intensiver interner Diskussion, auch mit ihren Fachleuten aus Der Klinik, diesen Effektunterschied in seinem Größenausmaß als nicht klinisch relevant anzusehen. Es handelt sich einmal um 2,5 und einmal um 8,6 Prozent Effektunterschied, einmal in die eine, einmal in die andere Richtung. Aber man muss beachten, dass sich die Effekte in den Männer- und in den Frauenpopulationen, wenn man Nivolumab und Dacarbazin miteinander vergleicht, doch deutlich unterscheiden. Das macht, wie wir finden, bezüglich klinischer Relevanz sozusagen den größeren Unterschied aus als dieser statistische Interaktionstest. Wenn man sich die Hazard Ratios anguckt, dann sieht man auch sich überlappende Bereiche. Das kann man statistisch nun so oder so sehen, aber auf jeden Fall ist es ein weiteres Indiz dafür, dass dieser Effektunterschied nicht so groß ist. Deshalb haben wir uns dieser unterschiedlichen Betrachtungsweise und dann in der Konsequenz der Bewertung des Ausmaßes nicht angeschlossen, sondern haben gesagt, dass wir hier einen deutlich besseren Behandlungseffekt unter Nivolumab für beide Populationen sehen.

Zur Fragestellung zwei – ich halte mich bei den Nummern nicht an die Reihenfolge von Herrn Neugebauer, sondern an die in der Bewertung und in unserer Stellungnahme – haben wir tatsächlich eine Anmerkung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Das ist natürlich ein immanentes Problem in einem Therapiegebiet, das sich schnell ändert. Aus heutiger Sicht hielte die AkdÄ Dacarbazin sicher nicht für die richtige Vergleichstherapie. Das war 2012 aber vermutlich anders. Es stand sozusagen auf der Kippe: Die entscheidenden Studien sind aus 2010 und 2011, wenn wir das richtig recherchiert haben; in die Leitlinien eingeflossen ist es dann 2013. Das war gleichzeitig mit dem Studienstart. Diese Studie, irgendwo in 2012 geplant, wird also – davon sind wir überzeugt – statistisch und ethisch genehmigt worden sein. Das heißt, das ist eine typische Überschneidung. Nichtsdestotrotz muss man das natürlich bei der Gesamtbetrachtung ein bisschen miteinbeziehen. Wir haben das deshalb aus unserer quantifizierenden Bewertung herausgenommen und einen Hinweis darauf gemacht, dass es aus heutiger Sicht nicht mehr die passende zVT gewesen wäre, dass es aber aus damaliger Sicht vermutlich vertretbar war. Wie gesagt, das ist ein immanentes Problem in Therapiegebieten, in denen sich der therapeutische Standard sehr schnell wandelt; wir haben das hier ja auch schon ein paar Mal in anderen Indikationsgebieten gehabt.

Darüber hinaus schließt sich die AkdÄ der methodischen Betrachtung des IQWiG, was die Fragestellungen eins und drei angeht, an. Ich verweise auf meine einführenden Worte, dass wir hier auf Basis der wissenschaftlichen Datenlage zu entscheiden haben. Das heißt also: Wir halten das Verzerrungspotenzial, das der pharmazeutische Unternehmer ja durchaus auch selbst festgestellt hat, für groß genug, sodass diese Studien nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können. Auch hinsichtlich der methodischen Probleme bei Fragestellung drei und der nichtdifferenzierten Auswertung, die man durchaus hätte vornehmen können, schließen wir uns, wie gesagt, der Bewertung des IQWiG an dieser Stelle an.

Wir kamen zu dem Entschluss, bei Fragestellung zwei den Zusatznutzen tatsächlich anzuerkennen, nicht allerdings diese Herabqualifikation im Ausmaß durch den Mann-Frau-Vergleich, sodass wir da eine etwas günstigere Stellungnahme abgegeben haben. Bei den Fragestellungen eins und drei haben wir uns dem IQWiG angeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Ich habe eine Frage von Frau Teupen.

Frau Teupen: Herzlichen Dank für Ihre Einschätzung hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Männer- und den Frauenpopulationen.

Ich habe eine Frage an den pU bezogen auf den Vergleich zu Dacarbazin. Sie konnten ja keine Daten zu Morbidität und Lebensqualität auswerten; zumindest hat das IQWiG das nicht ausgewertet. Sie kommen aber zu dem Schluss, dass es hier keine signifikanten Unterschiede gibt. Können Sie noch einmal in Bezug auf die Verbesserung der Gesamtmortalität erläutern, wie Sie sich das erklären? Oder ist das speziell dem Krankheitsbild geschuldet?

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ich würde zuerst gerne zu den vorherigen Ausführungen kommen und dann zu Ihrer Frage. Zuerst zum Einwurf, dass die Studie für den indirekten Vergleich zu verzerrt wäre. Wir sehen das anders. Wir haben mit patientenindividuellen Daten dargelegt, dass die BRAF-Mutation keinen Einfluss hat bzw. wir keinen Hinweis darauf sehen, dass sie einen Einfluss hat. Wir haben in der Studie 067 den Nivolumab-Arm, der balanciert ist nach BRAF-Status, und haben da BRAF-mutiert vs. BRAF-Wildtyp verglichen. Wir sehen insbesondere bei den Verträglichkeitsdaten, dass die Risk Ratios fast nahezu eins sind. Es gibt also wirklich gar keinen Hinweis darauf, dass da irgendein Unterschied ist. Wir haben dann auch gemäß IQWiG die AEs bereinigt und den indirekten Vergleich noch einmal berechnet und sehen sehr konsistente Ergebnisse, sodass wir denken, dass dieser auf jeden Fall herangezogen und bewertet werden sollte.

Bei den vorbehandelten Patienten – das ist richtig – ist diese Studie sehr verzerrt: Wir haben eine hohe Drop-out-Rate im Vergleichsarm, wir haben eine Unbalancierung prognostischer Faktoren, wir mussten sie aufgrund der Vergleichstherapie splitten. Allerdings denken wir, dass die Effekte in der ersten Linie extrem groß sind, und wir glauben nicht – das sehen wir auch in unseren Studien mit vorbehandelten Patienten –, dass sie aufgehoben werden, sondern vielmehr, dass man sie schon übertragen kann. Wir sagen: nicht quantifizierbar, weil wir nicht wissen, wie groß der Effekt am Ende noch ist, aber wir denken nicht, dass er komplett aufgehoben ist.

Zu der Frage von Frau Teupen zu den Lebensqualitätsdaten. Es ist richtig, wir erreichen in unserem Modell nicht Rücklaufquoten von 70 Prozent. Dennoch sind die Rücklaufquoten nicht gering, wir haben 65 Prozent unter Nivolumab und knapp 60 Prozent im Dacarbazin-

Arm. Wir denken, dass man diese Ergebnisse explorativ schon bewerten kann. Insbesondere bei den Nivolumab-Patienten sehen wir innerhalb der Behandlungsdauer keinerlei Verschlechterung der Lebensqualität, weil diese Patienten eine relativ gute Ausgangskondition hatten. Von daher denken wir, dass man diese Daten zwar nicht zum Zusatznutzen heranziehen kann, aber schon bewerten kann. Angesichts der erheblichen Überlegenheit bei Mortalität und bei Verträglichkeit und keiner Verschlechterung der Lebensqualität sollte man das als Gesamtpaket definitiv heranziehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Weichenthal von der ADO, dann Herrn Professor Wörmann von der DGHO, dann Herrn Eyding, Frau Müller und Frau Wieseler. – Bitte schön, Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Als Vertreter der Kliniker möchte ich ganz kurz auf den Männer-Frauen-Vergleich eingehen. Aus klinischer Sicht müssen wir sagen: Weder mit Nivolumab noch mit anderen PD1-Blockern sehen wir irgendwelche relevanten Effekte. Auch immunbiologisch oder tumorbiologisch sehen wir keine plausible Rationale für einen solchen Effekt.

Zu meinem Vorredner möchte ich sagen: Wenn ich den Bericht richtig gelesen habe, dann ist diese Interaktion statistisch gar nicht signifikant. Vielleicht kann das IQWiG dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, Sie haben nachher ohnehin das Wort. Machen wir es dann. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Wesentlichen bestätigen wir das, wir haben aber zwei zusätzliche Punkte. Der eine Punkt ist – ganz kurz, damit es vollständig ist –: Es gibt ein Immunonkologikum, nämlich Rituximab, bei dem es einen Geschlechtsunterschied gibt. Es ist gezeigt worden, dass Rituximab im Körper von Männern und Frauen unterschiedlich abgebaut wird. Da gibt es aber eine wissenschaftliche Rationale, und die fehlt hier. Grundsätzlich können wir nicht sagen, dass es überhaupt nicht denkbar wäre, da es zumindest ein Medikament gibt, bei dem es gezeigt worden ist. Wir denken aber trotzdem, dass das hier nicht geeignet ist, weil die Rationale fehlt. So viel dazu, damit es wenigstens vollständig ist.

Der zweite Punkt. Auch wir sind der Meinung, dass eigentlich Ipilimumab die adäquate Vergleichstherapie ist. Uns ist schon klar, dass Ipilimumab hier in diesem Kreis schwierig ist: Es hat einen schwierigen Start gehabt, weil die erste Studie nicht sauber war, da war Ipilimumab mit einem gp100, einem Immunstimulanz, kombiniert worden. Dann gab es das Problem, dass die Zulassung 3 mg hatte und in der Zulassungsstudie 10 mg drin waren, sodass da Diskrepanzen bezüglich Wirksamkeit und Frage der Nebenwirkungen waren. Trotzdem: Wenn wir uns heute entscheiden müssen, was wir bei diesen Patienten machen, dann würden wir in der Realität nicht mehr mit Dacarbazin anfangen. Wir müssen schon zugeben, dass das leider ein bisschen ein theoretisches Verfahren ist. Da die Ipilimumab-Daten, wie sie jetzt aussehen, und auch die Daten in anderen Studien, zum Beispiel zu Pembrolizumab, exzellent sind, zumindest verglichen mit den alten Daten – sie sind nicht schlechter als die 10-mg-Daten –, glauben wir, dass Ipilimumab als Vergleich geeignet gewesen wäre.

Kurz der dritte Punkt. Für die Zweitlinientherapie in der Chemotherapie sind wir nicht mehr von Dacarbazin überzeugt, sondern setzen bei den jüngeren, fitten Patienten Platin und Taxane in der Kombination ein, weil es Remissionsraten von bis zu 25 Prozent gibt. Das heißt,

wir hätten für die Zweitlinientherapie eine etwas breitere Vergleichstherapie akzeptiert, also nicht nur Dacarbazin, sondern auch – was der Realität entspricht – Platin und Taxan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzung dazu, Frau Feghelm.

Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb): Nur eine kurze Ergänzung, da dieses Thema jetzt aufkam: Die Vergleichstherapie DTIC wurde natürlich durch den G-BA vorgelegt mit einer ODER-Verknüpfung zu Ipilimumab. Ich hatte eingangs erwähnt, dass es zwei Studien im Indikationsgebiet gibt: Die 066 ist gegen Dacarbazin. Wir haben die Aufforderung bekommen, uns zu entscheiden. Wir haben uns für die Studie entschieden, die schon weiter fortgeschritten ist, um den Zusatznutzen abzuleiten. Aber weil wir das klinisch verstehen und nachvollziehen wollen, haben wir natürlich die zweite Studie, die 067 gegen Ipilimumab, im Dossier komplett mit dargestellt. Wir wissen, dass es hier prozesstechnisch nicht relevant ist, aber ich glaube, zur Information hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit ist das eine ganz wichtige zweite Studie zur Ergänzung. Hätte man daraus einen Zusatznutzen abgeleitet, ist der auch eindeutig, vor allen Dingen bezüglich der Verträglichkeit gegenüber Ipilimumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe erst einmal eine Frage zum indirekten Vergleich. Sie haben gerade gesagt, dass Sie gezeigt hätten, dass es keine Effektmodifikation gibt. Aus meiner Sicht ist das methodische Verfahren, das Sie gewählt haben, das aus dem naiven Vergleich von einarmigem Übereinanderlegen von Kaplan-Meier-Kurven mit derselben Behandlung besteht, nicht das geeignete Verfahren. Aus der Studie 067 haben Sie ja die BRAF-Mutierten und die BRAF-Wildtypen im PFS, was jetzt auch nicht unbedingt der allerbeste Endpunkt ist, der uns wirklich interessiert, übereinandergelegt und zeigen da keinen Unterschied. Es gibt einen anderen, potenziell prognostischen Marker, der sich zwischen den beiden Gruppen sehr unterscheidet, und zwar das Alter. Deswegen sagt dieses naive einarmige Übereinanderlegen der Kaplan-Meier-Kurven aus meiner Sicht eigentlich nicht viel.

Ich habe mich auch gefragt, warum Sie nicht das eigentlich adäquate Verfahren gewählt haben, wo Sie doch die Daten dazu haben. Sie hätten uns ja die Effektmodifikation zwischen Wildtypen und Mutierten aus zwei Studien vorlegen können. Ich weiß jetzt nicht, welche Studiennummern das genau sind – ich glaube, die 037 –, aber jedenfalls haben Sie einen randomisierten Vergleich mit Wildtypen und Mutanten gegen Ipilimumab und gegen Dacarbazin. Warum haben Sie die Daten zur Abwesenheit einer Effektmodifikation, die erkennen lassen, dass die tatsächliche Unähnlichkeit zwischen der BRIM3-Studie und der Studie 066 sozusagen irrelevant ist, nicht vorgelegt? Das ist mir schleierhaft. Sie werden sich das sicherlich angeguckt haben, weil es sozusagen der direkteste und naheliegendste Ansatz ist, eine fehlende Effektmodifikation zu zeigen; aber wir sehen die Daten nicht. Wir kriegen nur die einarmigen Auswertungen einmal aus der Studie 067 im Nivolumab-Arm und dann irgendwie die Recherchen aus dem Dacarbazin-Arm. Aber Sie haben viel direktere Evidenz, mit der Sie uns hätten nachweisen können, dass es tatsächlich irrelevant ist, ob der Mutationsstatus da ist oder nicht.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Zuerst möchte ich sagen: Wir haben keinen nicht-adjustierten Vergleich aufgrund einer Grafik gemacht. Wir haben diese Grafik einfach zusätz-

lich dargestellt, haben daraus aber nichts abgeleitet. Wir haben patientenindividuelle Daten zu BRAF-Wildtyp vs. BRAF-mutiert in einer Studie, die nach BRAF-Status stratifiziert randomisiert war – das heißt, wir haben eine balancierte Population innerhalb dieses Armes –, verglichen. Wir haben natürlich auch die Subgruppenanalysen nach BRAF-Status gemacht und sehen in unseren Subgruppenanalysen, die auch im Dossier vorhanden sind, keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Wir denken trotzdem, dass die Analyse der Phase-III-Studie, der 067 mit den patientenindividuellen Daten, die aussagekräftigere ist, weil wir da wirklich direkt vergleichen können. Da sehen wir Risk Ratios für die Safety von 1. Zusätzlich haben wir, weil Sie auf die 037 zu sprechen kamen, auch noch eine Metaanalyse gemacht, wo wir 067 und 037 BRAF-mutiert vs. BRAF-Wildtyp verglichen haben. Auch da sehen wir total konsistente Ergebnisse – die Analysen können wir auch gerne noch nachreichen –, sodass wir wirklich keinen Hinweis sehen, dass da eine Effektmodifikation ist. Den indirekten Vergleich haben wir dann natürlich justiert nach Bucher durchgeführt und nicht unadjustiert anhand einer Grafik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, Nachfrage?

Herr Dr. Eyding: Es ging nicht darum, dass der indirekte Vergleich nicht adäquat war. Ich kann mich nicht erinnern, dass ich gesehen hätte, dass Sie den Effekt aus der Studie – – Ich glaube, die 067 ist die Dacarbazin-Studie. Ich weiß es nicht genau. Ich will nicht die falschen – –

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): 067 ist die Ipilimumab-Studie.

Herr Dr. Eyding: Dann ist es die 037. – Ich habe nicht gesehen, dass Sie aus der 067- oder aus der 037-Studie gezeigt hätten, dass der Effekt zwischen Nivolumab und der Vergleichstherapie bei den Wildtypen und den Mutierten gleich ist. Diese Daten sehe ich nicht. Ich sehe immer nur, dass Sie die Kaplan-Meier-Kurven aus dem Nivolumab-Arm übereinanderlegen und dass Sie das für Dacarbazin aus einer Literaturrecherche gemacht haben. Warum haben wir diese Effektmodifikation bei den Mutierten und den Wildtypen aus dem randomisierten Vergleich, der zusätzlich noch dazu geeignet wäre, auch den Altersstatus zu berücksichtigen, nicht im Dossier? Ich habe das im Dossier nicht gefunden. Vielleicht habe ich es auch übersehen, weil Sie es irgendwie so weit hinten versteckt haben, dass ich es nicht gefunden habe.

Also Sie stützen sich auf die Argumentation, dass Sie keinen Hazard-Ratio-Unterschied bzw. eine Hazard Ratio von nahe 1 zwischen Mutierten und Wildtypen bei Nivolumab sehen und dass Sie das auch bei Dacarbazin sehen, aber das ist aus nichtrandomisierten Vergleichen. Sie hätten einen viel direkteren Zugang gehabt, um uns zu zeigen, dass diese Effektmodifikation nicht vorliegt.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ich schaue gerade nach den Ergebnissen, finde sie zu der Subgruppe aber nicht so schnell. Ich reiche sie aber gerne nach.

Zuerst einmal: Die 037 ist extrem verzerrt. Wir haben anhand dieser Studie keine Ableitungen gemacht und auch die Subgruppenanalyse nicht als Grundlage unserer BRAF-Unabhängigkeit herangezogen, weil wir nicht die komplette Studie auswerten konnten; denn wir mussten den einen Arm splitten, und die Patientenpopulation war dadurch kleiner. So

haben wir uns dafür entschieden, die 067 zu nehmen, weil wir da wirklich eine balancierte große Population haben, und da sehen wir keinen Effekt.

Für Dacarbazin gibt es leider nur Literaturdaten. Da haben wir keine Studie, in der in einem Dacarbazin-Arm der BRAF-Status erhoben worden ist, sodass wir einen solchen patienten-individuellen Vergleich hätten machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann dazu, dann Nachfrage Herr Eyding.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist weiterhin nicht meine Aufgabe, die Schularbeiten der anderen zu machen. – In der 2015 publizierte Studie Nivolumab gegen Ipilimumab ist ausdrücklich BRAF ausgewertet. Da sieht man keine Effektmodifikation. Das ist die im *New England Journal* publizierte Studie. Das ist für uns ein kritischer Punkt, weil wir überlegen, ob wir wirklich bei allen Patienten mit BRAF-Inhibitoren oder mit Immunmodulanz anfangen. Wenn wir wüssten, Immunmodulanz wäre deutlich schlechter und hätte eine negative Effektmodifikation, dürften wir es nicht mehr machen. Dazu kann vielleicht Herr Weichenthal noch etwas sagen. Zumindest davon weiß ich, dass es keine Effektmodifikation gibt. Das ändert aber nichts daran, dass die Frage von anderen beantwortet werden müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu dann noch einmal Herr Professor Weichenthal und dann Herr Eyding.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): In der Tat ist es so, dass der BRAF-Status in der klinischen Entscheidung eigentlich nicht der wesentliche Punkt ist. Die Frage der Sequenz von Therapien in der ersten Linie ist offen; wir wissen nicht genau, welche Faktoren das determinieren. Aber ganz klar ist es nicht der Status an sich. Pembrolizumab ist jetzt hier zwar nicht Gegenstand der Erörterung, aber es gibt seit kurzem Daten zum Mutationsstatus bei mit Pembrolizumab Behandelten, aus denen man ersehen kann, dass in der Tat der entscheidende Faktor ist, ob das vorbehandelte BRAF-Mutierte sind oder nicht vorbehandelte Mutierte. Wenn es in der Erstlinie BRAF-mutierte Patienten sind, dann ist dort das Ansprechen praktisch unterschiedslos gleich zu den Wildtypen. Insofern ist das alles klinisch relativ konsistent: Wir sehen dort keine wesentlichen Effekte, zumindest keine, die unsere Entscheidung und den Therapie-Outcome jetzt wesentlich beeinflussen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es ist ja schön zu hören, dass es das tatsächlich gibt, im Dossier habe ich es nicht gefunden. Das muss sich dann wirklich noch einmal anschauen. Es geht halt gegen Ipilimumab. Das ist natürlich nicht die Schwerpunkt-zVT, die Sie sich gewählt haben. Es wäre sicherlich interessant, das auch für die Dacarbazin-Studie zu sehen, wenn es denn tatsächlich die Effektmodifikation wäre, die ich als sinnvoll erachten würde, nämlich Subgruppenauswertung einer randomisierten Studie.

Da schließt sich für mich gleich die Frage nach der Studie 037, die Dacarbazin-Studie mit den Vorbehandelten, an. Wenn ich das richtig verstanden habe, haben sich die Patienten, bevor sie randomisiert worden sind, für eine mögliche Kontrolltherapie entschieden, wenn sie in den Kontrollarm randomisiert worden wären. Insofern kann ich Ihr Argument nicht verstehen, dass die Randomisierung aufgebrochen worden wäre, wenn man die Nivolumab-Patienten, die sich dafür entschieden hätten, Dacarbazin zu nehmen, tatsächlich ausgewer-

tet hätte und sich auf diese beschränkt hätte. Gerade dadurch, dass Sie jetzt den ganzen Nivolumab-Arm genommen haben, brechen Sie die Randomisierung auf.

Zusätzlich verstehe ich das Argument der Verzerrung nicht. Verzerrte Studien haben wir immer, und wir haben immer Imbalancen in den Baseline-Faktoren, bei kleinen Studien natürlich größer. Der entscheidende Punkt bei einer randomisierten Studie ist ja, dass sich die Imbalancen aufheben, dass es keine systematische Bevorzugung der einen Gruppe gegenüber der anderen Gruppe gibt. Wenn Sie jetzt sagen, dass Sie bei den Hirnmetastasen eine Imbalance zuungunsten von Nivolumab haben – das ist der einzige Baseline-Faktor, den Sie anführen –, dann reicht es nicht aus. Sie müssten jetzt eigentlich zeigen, dass Sie für alle prognostischen Faktoren immer eine Verzerrung zugunsten oder zuungunsten des einen Armes haben, um sagen zu können, dass die Randomisierung hier nicht funktioniert hat. Allerdings würde ich mich, wenn das so wäre, fragen, was das eigentlich für eine Studie war. Sie haben sie als randomisierte Studie durchgeführt, lege artis nehme ich an, mit Allocation Concealment usw. Alle anderen Dinge, die Sie anführen – dass da mehr Abbrecher sind, dass andere Folgetherapien da sind –, stellen sozusagen die Strukturgleichheit der Gruppe zur Baseline nicht infrage. Das sind Probleme, die dann infolge der Therapie kommen. Wir müssen auch bewerten, dass Patienten im Dacarbazin-Arm möglicherweise anders behandelt werden, nachdem Dacarbazin versagt hat, als im Behandlungsarm. All das müssen wir sowieso immer mitberücksichtigen. Das sind für mich aber jetzt primär erst einmal keine verzerrenden Faktoren.

Drop-outs sind natürlich ein Problem, damit muss man umgehen; das ist jetzt aber auch nicht etwas, was sozusagen die Randomisiertheit der Studie infrage stellt.

Insofern zur Frage: Die Abwertung der Studie 037 ist mir nicht klargeworden. Und das Argument, dass die Randomisierung aufgebrochen worden wäre, wenn Sie sich auf diese Dacarbazin-Patienten beschränkt hätten – also die, die im Nivolumab-Arm waren, aber auch die, die Dacarbazin genommen hätten, wenn sie auf die Kontrolle randomisiert worden wären –, müssen Sie mir einfach noch einmal erklären.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ja, gerne. – Zuerst einmal: Der Hauptverzerrungsfaktor war eine sehr hohe Drop-out-Rate, keine Abbruchrate nach der Dacarbazin-Gabe, sondern wirklich Drop-out, bevor der Patient überhaupt irgendeine Medikation bekommen hat. Das waren 23 Prozent im Dacarbazin-Arm, die vor Studienmedikation ausgedropped sind, und das ist fast ein Viertel der Patienten; das ist eine extreme Verzerrung.

Zum anderen ist es so, dass die Studie gegen Investigator's Choice durchgeführt wurde. Die zweite Therapie – Carboplatin plus Paclitaxel – ist in Deutschland nicht zugelassen, sodass wir nur gegen Dacarbazin auswerten konnten. Das heißt, wir müssen einen Teil dieser Population nehmen. Die Randomisierung ist aber stratifiziert auf die gesamte Investigator's-Choice-Gruppe und die gesamte Nivolumab-Gruppe gelaufen. Das war der Stratifizierungsfaktor in der Randomisierung. Wenn ich jetzt einen Teil dieser Patienten rausnehme, ist die Balancierung nicht mehr gegeben.

Wir haben trotzdem eine Re-Analyse gemacht und haben dann wirklich nur diese Nivo-Patienten ausgewertet, die auch Dacarbazin hätten bekommen sollen, und sehen da extrem konsistente Ergebnisse, auch zu den Analysen, die wir im Dossier gezeigt haben. Trotzdem ist die Verzerrung in dieser Studie gerade wegen der hohen Drop-out-Rate sehr hoch, und wir denken, dass man sie aufgrund dieser Faktoren eigentlich nicht bewerten kann. Diese

Re-Analyse können wir gern noch nachreichen. Also es ist wirklich konsistent; es zeigt sich kein Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Letzte Frage, Herr Eyding, denn ich habe noch andere auf der Liste.

Herr Dr. Eyding: Ja. – Die Re-Analyse wäre interessant, aber ich verstehe jetzt das Argument mit den Drop-Outs, das ist sicherlich – da haben Sie recht – ein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Müller bitte.

Frau Dr. Müller: Eine Frage hat sich jetzt schon erübrigt; alle Kliniker haben sich ja geäußert, wie sie den Stellenwert des BRAF-Status „Wildtyp“ oder „mutiert“ bezüglich Therapieansprechen sehen.

Ich habe jetzt eine weitere Frage dazu, und zwar, ob die Wirkung von Nivolumab unabhängig ist von der Vortherapie. Da hatte ja der pU am Anfang gesagt, er sehe sie unabhängig von einer Vortherapie. Jetzt ist meine Frage einmal – das betrifft die Übertragbarkeit von First-Line- auf Second-Line- Populationen –, ob das eine Rolle spielt. Zum anderen ist es auch interessant, weil ja mit der Stellungnahme neuere Overall-Survival-Daten nachgereicht wurden, allerdings nach Entblindung, nach Cross-over, nämlich Zwei-Jahres-Daten, nach denen medianes Survival im Nivolumab-Arm noch nicht erreicht ist. Aber da ist ja, was nicht so häufig vorkommt, der Unterschied mindestens genauso groß wie bei dem ersten Datenschnitt, beim nicht geplanten. Jetzt ist meine Frage: Ist es möglich – wir haben das ja bei Ipilimumab auch schon mal diskutiert –, dass ein Therapieansprechen, gerade wenn ein Cross-over direkt nach einer Chemotherapie mit einem Immuntherapeutikum erfolgt, was ja darauf baut, dass es sozusagen die körpereigene Immunabwehr verstärkt, möglicherweise verzögert erfolgt oder auch gar nicht erfolgt? Wenn das nämlich wirklich eine Rolle spielt, dann wäre die Frage, ob man hier First-Line- auf Second-Line-Situationen übertragen kann, und es wäre auch interessant für die Frage, inwiefern man diese nachgereichten Zwei-Jahres-Daten zu Overall Survival berücksichtigen kann, also ob da eine Verzerrung durch Cross-over und dann eben durch das zu dem Zeitpunkt offene Studiendesign gegeben ist oder nicht. Dazu hätte ich gerne die Meinung der Kliniker gehört, die hier zahlreich vertreten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als erstes hatte sich der pU gemeldet, dann Herr Professor Weichenthal und dann vielleicht noch ergänzend Herr Wörmann.

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Wir haben uns geeinigt, Herr Weichenthal macht das!)

– Das ist ja super. – Bitte schön, Herr Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (Bristol-Myers Squibb): Sie hatten die Frage gestellt, ob Chemotherapeutika die Antwort eines Immuntherapeutikums, das subsequent gegeben wird, beeinflussen können. Das ist in diesem Fall nicht systematisch untersucht. Es gibt natürlich Einzelberichte, Einzelpublikationen, aber die sind auch widersprüchlich. Ganz generell ist es natürlich so, dass eine vorherige Immunsuppression die Wirksamkeit einer nachfolgenden Immuntherapie negativ beeinflussen könnte. Auf der anderen Seite wurde damals für Dacarbazin und Ipilimumab gezeigt, dass es auch den Effekt geben kann, dass unter der Chemotherapie Tumorgewebe freigesetzt werden kann, was dann wiederum immunogen ist und die Immun-

antwort sozusagen boostern kann. Dieser Effekt würde dann diesen allgemein immunsuppressiven Effekt, über den wir eingangs gesprochen haben, wieder konterkarieren oder sogar übertreffen. Das ist in der Quantität schwierig abzuschätzen, aber wenn man in diesem Fall – das ist eben unsere Referenz – Ipilimumab sieht, das ja oft in der Second Line nach Chemotherapien gegeben wurde, hier im Zulassungsraum Europa speziell nach Dacarbazin, dann hat man von der klinischen Wirksamkeit her doch den Eindruck, dass ein negativer Effekt durch das vorher gegebene Chemotherapeutikum nicht übermäßig sein kann – das vom allgemeinen Eindruck her, denn die Therapie hat ja gut angesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Dr. Müller, dann Herr Professor Weichenthal.

Frau Dr. Müller: Ich möchte an diesem Punkt nur ganz kurz einhaken. Diese Zwei-Jahres-Daten zeigen ja eine absolute Differenz, die genauso groß ist wie nach einem Jahr, trotz Cross-over – ja? Außerdem zeigen sie eine relative Differenz, die sozusagen noch größer ist. Also die Overall-Survival-Daten nach zwei Jahren unterscheiden sich trotz Cross-over von der Tendenz her eher noch mehr als nach einem Jahr. Wie können Sie das erklären außer unter der Prämisse, dass das Therapieansprechen auf Nivolumab dann eben doch nicht so ist, als wenn es nach Dacarbazin gegeben wird? Das ist mir nicht so ganz klar geworden.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Zum einen ist die Anzahl der Cross-over-Patienten nicht sehr groß, zum anderen müsste das Ergebnis eigentlich noch besser sein. Normalerweise ist es ja umgekehrt: Wenn man ein Cross-over durchführt, wird der Effekt kleiner; hier ist er gleich geblieben, also müsste das echte Ergebnis eigentlich größer sein. Wir sehen also eher eine untere Schwelle für das echte Ergebnis. Wenn man kein Cross-over erlaubt hätte, wäre der Zwei-Jahres-Datenschnitt von Nivolumab noch besser ausgefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Aus klinischer Sicht: Hinsichtlich Immunsuppression oder womöglich sogar der besseren Immunpräsentation durch eine vorhergehende Therapie ist das, was wir wissen, und auch das, was wir beobachten, glaube ich eher spekulativ. Wenn es Effekte gibt, dann werden die wahrscheinlich von etwas anderem überdeckt. Es gibt natürlich einige prognostische Faktoren, die das Ansprechen auf Immuntherapie beeinflussen; LDH als Maß für die Tumormasse ist zum Beispiel ein solcher Faktor. Solche Faktoren finden wir bei intensiv vorbehandelten Patienten zu einem viel höheren Prozentsatz, so dass bei diesen Patienten das Ansprechen – das sieht man auch bei den Daten zu BRAF-vorbehandelten Patienten mit PD1-Antikörpern – an sich niedriger ausfällt. Das heißt, es ist nicht dasselbe wie in der therapienaiven Situation, wobei die Relation zu einem Vergleichstherapeutikum, also wenn ich jetzt Chemotherapie oder Carboplatin oder Ähnliches nehme, in der Tat stabil bleibt. Das heißt, es bleibt besser, auch in der Zweitlinientherapie. Insofern ist das schwer zu beurteilen.

Zu den Zwei-Jahres-Überlebensraten ist vielleicht noch zu sagen, dass wir bei der Immuntherapie etwas feststellen, was wir weder bei der konventionellen Chemotherapie noch bei den fortgeschrittenen BRAF-Inhibitor-Daten sehen, nämlich eine relativ gute Stabilisierung von Patienten, die tief angesprochen haben. Das heißt, das sehen wir sowohl in den Daten als auch bei unseren Patienten. Wir haben Patienten mit einer sehr stabilen und dauerhaften

Remission. Deshalb flacht die Kurve bei den PD1-behandelten Patienten stärker ab als beispielsweise im Dacarbazin-Arm, wo sie doch etwas stärker runtergeht. Deshalb vergrößert sich die Relation der Zwei-Jahres-Überlebensrate PD1 zum Zwei-Jahres-Überleben DTIC trotz Cross-over im Quotienten. Das sehen wir klinisch auch tatsächlich. Die mit Chemotherapie behandelten Patienten haben auch bei Cross-over in die neuen Therapien natürlich häufig eine schlechtere Ausgangssituation. Das determiniert dann auch deren Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte zunächst kurz drei Punkte adressieren und dann noch einmal auf den indirekten Vergleich zu sprechen kommen. Zunächst zur Rücklaufquote bei den Fragebögen zur Lebensqualität beziehungsweise Symptomatik. Da sagen Sie, die 65 Prozent, die Sie erreicht haben, wären ein gutes Ergebnis. Das würde ich so nicht unterschreiben. Wir haben in Onkologie-Studien mittlerweile ganz andere Rücklaufquoten gesehen, die es erlauben, dass wir diese Daten dann auch aussagekräftig auswerten können.

Mein zweiter Punkt betrifft die Interaktion bezüglich des Geschlechts. Wir sehen da einen Hinweis auf eine Interaktion und keinen Beleg. Von einem Beleg sprechen wir, wenn der p-Wert für die Interaktion unter 0,05 liegt, von einem Hinweis, wenn er unter 0,2 liegt. Also wir haben hier einen Hinweis auf Interaktion, aber in der Tat keinen Beleg.

Der dritte Punkt betrifft die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in den Nivolumab-Studien. Da haben wir ja in der Bewertung thematisiert, dass wir es für kritisch halten, dass die Progressionsereignisse als unerwünschte Ereignisse dokumentiert werden. Denn damit kommt es zu einer ganz starken Verzerrung der Aussage, die wir eigentlich machen wollen, nämlich die Beschreibung der Nebenwirkungen der Therapie. Man hat gesehen, dass es unter den unerwünschten Ereignissen sehr viele Progress-Ereignisse gab. Aus unserer Sicht waren die unerwünschten Ereignisse deshalb nicht mehr auswertbar. Ich würde Ihnen auch widersprechen wollen, wenn Sie sagen, dass das in Onkologie-Studien gang und gäbe sei. In der BRIM3-Studie zum Beispiel ist das explizit anders gemacht worden, um da – aus meiner Sicht auch adäquater – tatsächlich Aussagen auf Basis der unerwünschten Ereignisse machen zu können. Sie haben mit der Stellungnahme die Auswertung vorgelegt, in der Sie diese Ereignisse rausgenommen haben. Ich denke, das muss man sich jetzt noch einmal anschauen.

Dann möchte ich auf den indirekten Vergleich zu sprechen kommen. Was mir in dieser Anhörung im Vergleich zu anderen Anhörungen auffällt, ist, dass in den Argumentationslinien viel mit Rationalen und Postulaten gearbeitet wird und wenig mit Daten. Wir haben aus zwei Richtungen argumentiert, warum wir den indirekten Vergleich zwischen Ihrer Studie 066 mit Nivolumab und der BRIM3-Studie mit Vemurafenib für nicht aussagekräftig halten.

Zum einen haben wir argumentiert, dass die Tatsache, dass die Nivolumab-Studie im BRAF-Wildtyp gemacht wurde und die BRIM3-Studie bei Patienten mit BRAF-Mutation, diesen Vergleich ungeeignet macht; denn wir sind uns nicht sicher, dass das tatsächlich vergleichbar ist.

Unser zweites Argument war aus den Daten getriggert, die wir tatsächlich vorliegen haben. Da sehen wir eben in der Studie mit Nivolumab und in der Studie mit Vemurafenib in den Dacarbazin-Armen unterschiedliche Ergebnisse, was die UEs angeht. Wir haben zum Beispiel bei den SUEs 30 Prozent in der Nivolumab-Studie und etwa 16 Prozent in der Vemurafenib-Studie; die Raten der SUEs in den Armen mit Nivolumab und Vemurafenib sind

vergleichbar. Wenn Sie jetzt hier in einen indirekten Vergleich gehen, dann bekommen Sie einen Unterschied, der allein dadurch entsteht, dass Sie im Dacarbazin-Arm unterschiedliche Raten an SUEs haben.

Wenn Sie sich die Ergebnisse Ihres indirekten Vergleichs anschauen, dann sehen Sie, dass das einzige Ergebnis, das anschlägt, die unerwünschten Ereignisse sind. Das ist für mich also aus zwei Punkten problematisch: Zum einen sehen wir nach wie vor in diesen beiden Studien Unterschiede im Dacarbazin-Arm, die aus unserer Sicht darauf hinweisen, dass wir es hier mit unterschiedlichen Patientenpopulationen zu tun haben. Zum zweiten ist der Effekt, den Sie im indirekten Vergleich sehen, genau dadurch getriggert und nicht etwa durch Unterschiede, die Sie in den Nivolumab- und Vemurafenib-Armen sehen. Deshalb halten wir diesen indirekten Vergleich nach wie vor für nicht aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Ergänzend dazu Herr Professor Mühlbauer. Dann würde ich dem pU das Wort geben.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Frau Wieseler hat mir gerade ein bisschen aus der Seele gesprochen. Ich habe lange mit mir gerungen, ob ich mich dazu noch einmal zu Wort melde. Wir haben hier tatsächlich eine neue Substanzgruppe, in die die Kliniker – da stimme ich Herrn Wörmann und Herrn Weichenthal zu – wirklich große Erwartungen stecken. Ich glaube, dass diese Daten nicht ausschließen, dass wir dort tatsächlich einen großen Schritt gemacht haben.

Ich möchte Frau Wieseler zustimmen: Wir haben hier die meiste Zeit über Spekulationen gesprochen, über Interpretationen von Daten, haben aber nicht wirklich eine echte datengestützte Argumentation gehört. Ich habe heute zu dem, was ich dazu gelesen habe und teilweise auch mitverfasst habe, keine wirklich neuen Argumente gehört.

Man muss, wie ich glaube, die Ausschussmitglieder ein wenig daran erinnern: Wir haben hier nicht die Aufgabe, sozusagen mit den Erwartungen und den Spekulationen umzugehen, sondern mit dem, was wirklich datenbasiert ist. Und einige Fragen bleiben eben tatsächlich offen. Diese müssen halt mit neuen, vernünftigen und methodisch guten Studien entsprechend präzise beantwortet werden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Frau Wieseler, ich möchte zunächst auf Ihre ersten Punkte eingehen, dann sage ich etwas zum indirekten Vergleich.

Zur Rücklaufquote: Es ist richtig, dass wir in der Studie 066 die Rücklaufquote nicht erreicht haben. In der Studie 067 gegen Ipilimumab liegen wir aber über der geforderten Marke von 70 Prozent. Auch da sehen wir keine Verschlechterung bei den Nivolumab-Patienten. So denken wir schon, dass das eine gesicherte Aussage ist, die wir zumindest explorativ betrachten können.

Zu den AEs, zu den Progressionsereignissen: Wir haben nicht alle Progressionsereignisse aufgeschrieben, sondern nur solche, die aufgrund von Symptomen zu einer Hospitalisierung geführt haben und damit aus unserer Sicht patientenrelevant sind, auch als unerwünschtes Ereignis. Absolut gesehen sind es 5 Prozent unter Nivolumab, wenn man den Term „malignant neoplasm progression“ ansieht, und 8 Prozent unter Dacarbazin; es sind also gar nicht so viele. Von daher ist, wie wir denken, unsere Hauptanalyse durchaus geeignet, einen Zu-

satznutzen abzuleiten. Auch nach der Bereinigung sind die Ergebnisse konsistent. Die Punktschätzer unterscheiden sich kaum, gerade bei den SAEs; die Konfidenzintervalle sind ein bisschen breiter geworden, aber sie sind total konsistent zu der vorgelegten Hauptanalyse.

Zum indirekten Vergleich: Es gibt in jeder Studie Studieneffekte durch unterschiedliche Protokolle; Sie haben gerade das Protokoll der BRIM3 erwähnt, in der keine Progressionen aufgeschrieben werden. Der relative Effektschätzer ist dadurch aber nicht verzerrt, weil man ja justiert indirekt und damit nur einen relativen Effekt vergleicht. Man kann auch nicht sagen, die Dacarbazin-AEs unterscheiden sich, aber die zwischen BRAF und Nivolumab nicht. Wir haben zwei unterschiedliche Studien mit einem unterschiedlichen Setting, über die Justierung können wir diese Verzerrung herausrechnen und sehen einen Effekt auch in den AEs, auch nach der Bereinigung der AEs durch Progressionsereignisse, was ja der Unterschied zur BRIM3-Studie wäre.

Zum BRAF-Status haben wir eine neue Analyse vorgelegt mit einer Kombination aus der 067 und 037, die auch keine Interaktion zeigt. Ich habe mir gerade auch noch einmal die Subgruppen angesehen: Auch da gibt es mit einem p-Wert von 0,3308 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation gegenüber Dacarbazin. Es gibt also keinen Hinweis, dass da wirklich eine Effektmodifikation vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Frau Teupen, Frau Wieseler.

Frau Dr. Müller: Ich ziehe erst einmal zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich muss da noch einmal nachfragen: Sie sagten ja, dass es unter Nivolumab keine Verschlechterung der Lebensqualität gab. Wir würden ja eigentlich davon ausgehen, dass es auch eine Verbesserung geben sollte durch Verbesserungen beim Overall Survival und bei der Verträglichkeit. Oder lag es daran, dass Sie da nur auf Gleichheit getestet haben oder für eine Power oder wieso? Also das wäre eigentlich unser Ansinnen gewesen, zu sagen, die Patienten haben auch ein besseres Outcome bezogen auf die Lebensqualität.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ich rede nur davon, dass wir keine Verschlechterung haben, weil wir in unserem Dossier eine Verbesserung nicht klinisch relevant über Hedges g zeigen konnten. Wir sehen in unseren MMRM-Analysen schon statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nivolumab. Auch die Zeitverläufe zeigen eher einen Trend zu einem positiven Ergebnis. Außerdem haben die Patienten ja eine sehr gute Grundkonstitution gehabt – die sind nicht vorbehandelt –, das heißt, da ist auch die Möglichkeit, sich zu verbessern, gar nicht so groß. Deswegen spreche ich immer von einer Nichtverschlechterung, weil das Hedges g leider keine klinische Relevanz zeigt. Aber der Trend ist in der 067 eindeutig eher sogar zu einer Verbesserung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal zu dem indirekten Vergleich Stellung nehmen. Es ist richtig, dass in so einem adjustierten indirekten Vergleich Effekte verglichen werden. Wir sind hier ja aber in der besonderen Situation, dass wir überhaupt erst einmal die Frage

haben, ob dieser Vergleich adäquat ist, also ob Sie eine Studie mit Patienten mit Wildtyp-Tumor vergleichen können mit einer Studie mit Patienten mit BRAF-positivem Tumor. Und in dem Moment, wo die Frage im Raum steht: „Ist das überhaupt adäquat?“, ist es natürlich kritisch, wenn Sie in der Vergleichsgruppe unterschiedlich starke Effekte in diesen beiden Patientenpopulationen haben. Wir haben ja auch keinerlei Möglichkeit, zum Beispiel eine Konsistenz oder eine Homogenität dieser Effekte zu untersuchen, weil wir in diesem indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie haben. Wir sind also sowieso in einer ganz unsicheren Datenlage.

Wir haben die Frage: „Ist das überhaupt irgendwie sinnvoll, die Patienten mit Wildtyp mit den Patienten mit dem mutierten Tumor zu vergleichen?“, schauen dazu auf die Datenlage und sehen: Wir haben in der Vergleichsgruppe unterschiedliche Ergebnisse. – Das ist einfach aus unserer Sicht überhaupt nicht mehr interpretierbar.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Wir haben die Studienpopulationen sehr wohl verglichen. In den demografischen Daten sehen wir eine Homogenität. Sie haben ja auch in Ihrem Bericht attestiert, dass die Patienten ähnlich sind.

Die AEs sind Studieneffekte; sie treten innerhalb der Studie auf und können auch durch Studieneffekte hervorgerufen sein, also dass zum Beispiel in der Dacarbazin-Gruppe der BRIM3-Studie einfach mehr AEs aufgeschrieben wurden als bei uns. Das muss nicht zwingend ein Unterschied in der Population sein. Das kann auch durch unterschiedliche Protokolle oder unterschiedliche zeitliche Effekte zustande gekommen sein.

Von den demographischen Daten her sind unsere Populationen sehr wohl homogen, und deswegen denken wir, dass es definitiv angeschaut werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Dr. Wieseler, dann Herr Eyding.

Frau Dr. Wieseler: Wenn ich mich richtig erinnere, unterscheidet sich das Alter als wesentlicher Faktor, der mit diesem Merkmal verbunden ist. Es ist, wie ich meine, natürlich schon denkbar, dass ältere Patienten eine höhere Vulnerabilität bezüglich unerwünschter Ereignisse aufweisen. Also so eindeutig, wie Sie es hier darstellen, ist es aus unserer Sicht nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Feghelm als Entgegnung, dann Herr Eyding.

Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb): Hierzu vielleicht nicht so sehr eine inhaltliche Entgegnung, sondern nur ein Hinweis. Die Teilpopulationen sind im Rahmen des AMNOG-Prozesses entstanden. Wir verstehen natürlich, warum diese Aufteilung so zustande gekommen ist. Für die Gesamtbewertung ist es aber, wie ich glaube, ganz wichtig, sich die klinische Relevanz von Nivolumab im gesamten Indikationsgebiet anzuschauen. Herr Weichenthal hatte es kurz ausgeführt: Wir haben keine direkte Studie gegen Vemurafenib; das ist richtig. Wir haben uns dennoch bemüht, den Aufforderungen nachzukommen und hier das darzustellen, was es gibt, und haben nicht nichts dargestellt. Das, was wir haben, haben wir Ihnen vorgelegt. Wir haben auch versucht, den Anregungen des IQWiG nochmals mit neuen Daten nachzukommen. Wir sehen, dass das durchaus informieren kann. Uns liegt sehr daran, dass Sie das auch so mitnehmen, dass es hier eine Teilpopulation gibt, für die Nivolumab sehr wohl wichtig ist und bei der es Einsatz findet – das könnten die anwesenden Ärzte sicher sehr viel besser ergänzen als wir selbst – und dass ein indirekter Vergleich, so wie er vorgelegt worden ist, einfach das Beste ist, was es dafür gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Eyding: Noch einmal zum indirekten Vergleich. Ich wiederhole mich jetzt ein bisschen, aber ich würde doch darauf drängen, dass diese Interaktion aus den Studien, aus den randomisierten Vergleichen selbst gezeigt würde, also auch, wenn die Studie 037 vielleicht nicht die ideale Studie ist. Das würde man sowohl für den Effekt „Overall Survival“ sehen wollen; das könnte man aber genauso gut zeigen für die unerwünschten Ereignisse. Und das – – Jetzt habe ich den Faden verloren. Ich wollte dazu noch etwas ergänzen, aber es fällt mir gerade nicht ein. Ich melde mich gleich noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube schon, dass es irgendwann eine Studie geben muss mit Nivolumab gegen einen BRAF-Inhibitor. Die haben wir nicht. Das kann man jetzt indirekt machen; das ist so. Trotzdem könnte man hier – das hatte ich bereits am Anfang gesagt – gut die randomisierte Studie gegen Ipilimumab nehmen; diese liegt vor und ist im *New England Journal* publiziert worden. Dann hätte man zu einem Kollektiv, wo nach BRAF-Mutation stratifiziert wurde, einen guten Vergleich in einer, wie ich glaube, qualitativ hochwertigen Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, Faden wieder da?

Herr Dr. Eyding: Faden wieder da. – Die Effektmodifikation für den offensichtlichen Altersunterschied könnte man natürlich genauso gut zwischen der BRIM3 und der 066 untersuchen. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt, auf den man hinweisen muss.

Ich habe, wenn der Komplex zum indirekten Vergleich abgearbeitet ist, noch eine Frage zur Studie 066.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie.

Herr Dr. Eyding: Es handelt sich wirklich um eine Verständnisfrage; mir ist das nicht ganz klar geworden. Da gab es ja noch einen Streit darum, wie viele Interimsanalysen eigentlich gemacht worden sind und wie die p-Werte und insgesamt das Einhalten des α -Fehlers zu beurteilen sind. Meiner Ansicht nach gab es, wenn ich das richtig gesehen habe, drei Interimsanalysen. Dem DMC sind schon Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen vorgelegt worden am 5. Mai 2014, am 27. Mai 2014 mit 110 Ereignissen und am 24. Juni 2014 die Analyse mit den 146 Ereignissen; dann steht noch die Endanalyse aus. Hätte man für die α -Fehler-Korrektur nicht drei Interimsanalysen berücksichtigen müssen anstatt zwei, wie Sie das jetzt, glaube ich, gemacht haben? Oder sehe ich das falsch?

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Es ist richtig, dass eigentlich nur zwei Analysen im SAP geplant waren, auch mit einer α -Fehler-Korrektur. Aufgrund des extrem großen Effekts hat das DMC empfohlen, die Studie aus ethischen Gründen zu beenden. Dem ist die Firma gefolgt. Es ist nachträglich ausgerechnet worden, wie denn der α -Fehler hätte sein müssen, wenn man auch für diese dritte Analyse adjustiert hätte. Wir lagen deutlich kleiner; das heißt, das α -Fehler-Niveau ist erhalten, auch wenn man drei Analysen macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu einer Nachfrage, Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Da ist also auch mit eingeflossen – es ist jetzt nicht so ganz klar, ob das als formale Interimsanalyse bewertet worden ist –, dass das DMC die kompletten Daten auch schon am 5. Mai hatte? Ist das berücksichtigt worden?

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Das ist nicht berücksichtigt worden. Es ist üblich, dass das DMC explorativ reinschaut, unüblich ist, dass daraus die Empfehlung abgeleitet wird, die Studie abzubrechen. Das ist das einzig Unübliche. Reingeschaut wird in ganz vielen onkologischen Studien; das ist auch wichtig, dass das gemacht wird. Diese eine Analyse, die zum Abbruch der Studie geführt hat, wurde mit dem α -Fehler noch einmal berücksichtigt, und da ist das α -Niveau gehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Dass Sie sich die Kaplan-Meier-Kurven anschauen – das war ja auch bei sehr vielen Interimsanalysen vorher der Fall –, ist ja das Standardverfahren. Mein entscheidender Punkt ist aber, dass in einer der letzten Interimsanalysen vor der Abbruchempfehlung auch schon die Hazard Ratio mit den Konfidenzintervallen übermittelt worden ist. Das ist ja formal genau das, was man in der α -Fehler-Korrektur mitberücksichtigen müsste. Deswegen noch einmal: Ich habe es so verstanden, dass das nicht mit drin ist. Eigentlich hätte das aber aus meiner Sicht, weil das eine vollständige Information mit dem Konfidenzintervall auch über den α -Fehler, der zu der Zeit vorliegt, ist, für die Gesamtanalyse des Einhaltens des α -Fehlers mitberücksichtigt werden müssen.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Sie haben recht, es sind wirklich nur diese drei Analysen berücksichtigt worden. Die Analyse über 110 Todesfälle war dann die, die letztlich zur Entscheidung über den Abbruch der Studie geführt hat und die eigentlich als formale Interimsanalyse dann mit eingegangen ist. Die EMA hat das auch kommentiert; sie hat da natürlich Probleme gesehen, hat aber gesagt: Die Effekte sind so konsistent und so eindeutig, dass sie denkt, dass dadurch keine große Verzerrung entstanden ist. Wir denken, das hat keinen großen Einfluss.

Sie haben recht, natürlich hätte man auch eine Justierung für all die anderen Analysen machen können. Mit der Konsistenz der Ergebnisse, mit den großen Effekten, mit den sehr kleinen p-Werten ist dennoch sicher, dass der Effekt definitiv da ist und es nicht durch multiples Testen verursacht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Ich schaue in die Runde: Noch weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar zur Studie 037. Darüber wurde hier ja schon lange diskutiert, sie wird allgemein ja eher als hoch verzerrt betrachtet. Trotz alledem noch einmal die Frage zum Stellenwert von Carboplatin/Paclitaxel als Komparator im Vergleich zu Dacarbazin; in Stellungnahmen wurde sich dazu ja geäußert, aber hier noch einmal ganz explizit. Unter Umständen hätte man ja eine größere Datenbasis im Komparator-Arm. Ich würde gerne hören, wie die Kliniker das sehen oder vielleicht auch Sie, Frau Feghelm.

Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht aus rein prozessualer Sicht: Wir haben das mit dem G-BA diskutiert. Carboplatin ist in Deutschland nicht zugelassen. Wir wussten

also vor Einreichen des Dossiers, dass wir die Studienpopulation nach DTIC trennen müssen, um den Anforderungen zu genügen. Das haben wir auch getan. – Ich glaube, die zweite Frage Ihrerseits ob der Relevanz ging an die Kliniker. Die würde ich dann entsprechend weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal und dann Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Zu der Frage, warum Carboplatin/Paclitaxel. Es gab vor einigen Jahren eine Studie, die eigentlich dazu gedacht war, einen Kinase-Inhibitor zu prüfen, und zwar in Kombination mit Chemotherapie vs. Chemotherapie allein. Da war aus US-Sicht die Kombination Carboplatin/Paclitaxel gewählt worden. Diese Studie war komplett negativ, der Kinase-Inhibitor hat gar nichts gebracht.

Interessant war aber, dass das Ansprechen auf diese Kombination besser und stabiler war als das, was wir mit Dacarbazin normalerweise erreichen. Das ist der Grund, weshalb diese Kombination – das ist in der Onkologie nun einmal so, dass das häufiger mal vorkommt bei den klassischen Chemotherapeutika – tatsächlich breiten Einzug in die Praxis gehalten hat. Es sieht so aus, dass sie etwas toxischer ist als Dacarbazin, weshalb sie eher etwas stabileren oder etwas gesünderen Patienten angeboten wird, ansonsten würde Dacarbazin angeboten werden. Im Endeffekt ist es aber so, dass das Einbeziehen dieses Arms, wenn es hier eine Verzerrung gäbe – ich will jetzt gar nicht über die statistisch korrekte Weise mitdiskutieren –, den Vorteil von Nivolumab eher unterschätzen als überschätzen würde, weil die letztlich etwas besser im Outcome sind. Insofern wäre es von klinischer Seite her absolut nachvollziehbar, die gesamte Population zu bewerten. Wenn das aus formalen Gründen nicht geht, dann ist das, denke ich, ein anderes Thema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herzlichen Dank. – Nach den Zahlen war das progressionsfreie Überleben in der Sorafenib-Studie damals etwa fünf Monate in der Carboplatin/Taxol-Kombination gegenüber den zwei bis drei Monaten, die wir jetzt bei DTIC sehen. Da in Studien mit aggressiveren Therapien symptomatische Patienten reingehen, ist das schon ein relevanter Unterschied. Für die Nutzenbewertung ist Dacarbazin der schönere Partner, wenn man aus Firmensicht ein schönes Ergebnis haben möchte. Das ist aber immer ein Stückchen an der Realität vorbei, weil man so einen etwas freundlicheren Arm hat.

Ich muss trotzdem noch eins sagen, damit das hier nicht ganz untergeht – Sie hatten am Anfang bzw. zwischendurch danach gefragt –: Wir diskutieren über mittleres Überleben. Ich glaube, dass Nivolumab eine der ersten Substanzen ist, bei der wir wahrscheinlich mehr auf das Endplateau gucken müssen; denn der große Vorteil, den wir zurzeit bei Nivolumab sehen, ist, dass es eine größere Gruppe von Patienten gibt, die langfristig rezidiv oder progressionsfrei sind. Dieses Plateau scheint sich inzwischen über zwei bis drei Jahre zu halten. Ich glaube, das ist der größte Vorteil, den ich zurzeit sehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend noch einmal Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ganz kurz dazu: Ich verstehe diese komplizierten Diskussionen um die Interaktion, aber als Kliniker schaue ich mir natürlich auch gerne mal grö-

ßere relevante Effekte an. Ich habe vor drei Tagen die Gelegenheit gehabt, ein Langzeit-Update sowohl für die BRIM3-Studie als auch für die Studie 066 zu sehen. Und da ist es dann tatsächlich so, dass die beiden Dacarbazin-Arme nach zwei Jahren fast auf das gleiche Überlebensniveau fallen, völlig unabhängig davon, welches Cross-over und welche Folge-therapien sie hatten. Die BRAF-therapierten Patienten sind nach diesen zwei Jahren nur noch wenige Prozente über den Dacarbazin-Patienten; diese hatten 24,5 Prozent Überleben, die BRAF-Therapierten 30,2. Die Zwei-Jahres-Daten aus der Studie 066 bleiben – ich glaube, das hatten Sie hier heute schon erwähnt – auf einem Niveau von fast 60 Prozent. Dieser Unterschied – da kann man natürlich über Verzerrung reden – kann dann vielleicht im Extremfall auch mal 10 Prozent kleiner sein, er bleibt aber trotzdem extrem relevant und spiegelt das wider, was wir in der Klinik bei der Langzeitnachbeobachtung dieser Patienten, wie Herr Wörmann angedeutet hat, auch sehen. Das ist für uns ein ganz entscheidender Punkt bei der Bewertung dieser Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schaaber, bitte.

Herr Schaaber: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Arzneimittelkommission, und zwar zu Ipilimumab. Es ist ja erwähnt worden, dass das aus heutiger Sicht der bessere Vergleich wäre. Nun hat der Hersteller eben gesagt: Auch dann, wenn man diesen Vergleich gemacht hätte, würde es nicht so viel besser aussehen. – Können Sie dem zustimmen?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Da kann man nur spekulieren, weil man die Daten eben nicht hat. Wir haben jetzt genügend über die methodischen Probleme des indirekten Vergleiches gesprochen. Herr Wörmann kann das vergleichen – jedoch nicht zu Nivolumab. Aber darauf kann Herr Wörmann dann noch eingehen.

Wie gesagt, kein Mensch in diesem Raum hat Zweifel daran, dass das eine Substanz mit einem großen therapeutischen Potenzial ist. Wir müssen hier darüber entscheiden, wie groß Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für welche Patientengruppen sind. Da, finde ich, ist die Diskussion über das Verzerrungspotenzial bei indirekten Vergleichen oder das Heranziehen von methodisch problematischen Studien eine ganz entscheidende Frage. Ich appelliere noch einmal: Wir brauchen einfach noch bessere Daten zur endgültigen Bewertung dieser Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur, damit aus fachärztlicher Sicht hier kein Fehler rauskommt: Es gibt eine randomisierte Studie mit einem Arm Ipilimumab, einem Arm Nivolumab und einem Arm Kombinationstherapie. Die Studie hatte 300 Patienten in jedem Arm. Sie ist gerade im *New England Journal* publiziert worden, erster Autor ist Larkin. Da kommt ein deutlicher Unterschied zugunsten Nivolumab gegen Ipilimumab heraus. Die Kombination aus beiden zusammen ist noch besser als Nivolumab, hat allerdings deutlich mehr Nebenwirkungen und hatte auch mehr Therapieabbrecher. Diese Studie gibt es aber. Das war der Grund, warum wir so darauf bestanden haben, dass man so etwas in der Nutzenbewertung auch nutzt, auch wenn es aufgrund der historischen Probleme in der Nutzenbewertung schwierig ist, Ipilimumab als Vergleichstherapie zu nutzen. Aber es gibt eine publizierte randomisierte Studie, von der wir denken, dass sie in der Erstlinientherapie auch qualitativ hochwertig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Feghelm und dann noch einmal Herr Schaaber.

Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb): Nur ganz kurz als Ergänzung. Die Studie, die Herr Wörmann gerade zitiert hat, haben wir der Transparenz halber im Dossier komplett mit vorgelegt, haben insbesondere aufgrund der Anregungen des IQWiG die Verträglichkeitsdaten noch einmal bereinigt. Das heißt, Sie haben die komplette Studienlage zum jetzigen Zeitpunkt vorliegen.

Herr Schaaber: Meine Nachfrage wäre dann sowohl an Sie als auch an Herrn Wörmann: Was sind das für Daten? Sind das Daten zum progressionsfreien Überleben oder zum Overall Survival?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zu den Daten im Dossier kann ich das jetzt nicht sagen, aber in der im *New England Journal* publizierten Studie waren es Daten zum progressionsfreien Überleben. Dabei zeichnete sich das ab, was ich gerade eben in meinem kurzen Kommentar schon gesagt hatte, dass sich die Plateaus so deutlich unterscheiden. Das scheint identisch zu sein. Das hat dasselbe Muster. Für uns ist zurzeit die kritische Frage – das bekommen Sie hinterher im Rahmen der Kostendiskussion mit –, ob wir in Zukunft beides, also Nivolumab und Ipilimumab, kombinieren sollten – das wäre natürlich eine erhebliche Kostensteigerung –, ob die etwas bessere Wirksamkeit die höhere Toxizität rechtfertigt. Das ist aber nicht die Frage, um die es heute geht. Aber die Studie gibt es dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ich wollte noch sagen, dass wir auch im Dossier nur die PFS-Daten haben, die Daten zu OS sind noch nicht reif. Wir haben die Anzahl der Todesfälle noch nicht erreicht, um statistisch sauber analysieren zu können. Deswegen sind die Daten noch nicht da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht zur Gegenüberstellung Nivolumab/Ipilimumab kurz aus klinischer Sicht. Es ist nicht nur die Wirksamkeit, wir haben hier in der Tat bei den Nebenwirkungen, bei den Toxizitäten, insbesondere im Bereich der Autoimmun-Colitis, deutlich weniger Probleme und vor allen Dingen deutlich weniger relevante bis hin zu lebensbedrohlichen Problemen. Das ist einfach etwas, was deutlich spürbar ist, was sich, glaube ich, in der Studie auch abzeichnet, was aber auch darauf hindeutet, dass nicht jede Grad-3- oder Grad-4-Toxizität dasselbe bedeutet. Bei Ipilimumab haben wir also ein Problem, das wir bei Nivolumab in dieser Form eben nicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wieseler, Frau Müller und noch einmal Herr Eyding. Dann würde ich gerne zum Ende kommen.

Frau Dr. Wieseler: Nur der Vollständigkeit halber: Wie Frau Kupas schon erwähnt hat, ist diese Studie im Dossier und auch in unserem Bericht ergänzend dargestellt. Leider haben wir in unserer Bewertung keinerlei verwertbare Daten gesehen. Die UEs waren mit dem Problem belastet, dass Progress mit drin war. Für die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. Symptomatik waren die Analysen für uns wegen großer Diskrepanzen in der MMRM- und der Hodges-g-Analyse nicht nachvollziehbar. Daten zum Overall Survival liegen noch nicht vor, weil Sie die Auswertung noch nicht gemacht haben. Das ist, soweit ich

das überblicke, jetzt auch in den nachgereichten Daten, in der Stellungnahme so. Aber einfach der Vollständigkeit halber, Herr Wörmann: Es ist so, dass die Studie im Verfahren durchaus adressiert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darauf Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Zu den nachgereichten Daten in der Stellungnahme: Wir haben auch für die Studie 067 die UEs um die Progression Terms bereinigt, diese bereinigten Analysen vorgelegt und sehen da konsistente Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Dr. Müller und Herr Eyding bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur noch eine ganz kurze Rückfrage zu der Studie 067, die wir gerade diskutieren versus Ipilimumab. Ein Argumentationspunkt für das IQWiG war ja, dass die Gesamtüberlebensdaten nur für die gesamte Population vorgelegt wurden und in dieser Studie eben nicht nach BRAF-Mutationsstatus differenziert wurde. Habe ich das richtig verstanden, dass die Gesamtüberlebensdaten nicht auf Wildtyp-Patienten übertragbar wären? Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Wir haben im Dossier nur die Daten für die Wildtyp-Patienten dargelegt, weil das entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA so festgelegt war. US-Daten haben wir noch gar nicht für diese Studie; wir haben nur PFS, aber das ist nur gegen die Wildtypen. Die Studie selbst hat natürlich beides drin, und es ist stratifiziert/randomisiert. Wir haben aber nur einen Teil der Studie dargestellt, entsprechend der zVT die Wildtyp-Patienten.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ganz kurz. – Wenn ich das richtig verstehe, ist Larkin 2015 die 067. Das habe ich doch richtig verstanden? Es gibt also nicht noch eine zweite Studie? – Okay. Die Interaktion der Gesamtstudie zwischen BRAF-Mutationsstatus ist da, wie Herr Wörmann gesagt hat, dargestellt; das heißt, die Interaktion Mutationsstatus und Effekt versus Ipilimumab ist in der Publikation im *New England Journal* verfügbar, auch wenn wir im Dossier nur die Wildtypen haben.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ja, das ist richtig. Wir haben aber die Daten und können sie auch nachreichen. Für die Studie 037 sind sie im Dossier sogar drin, in den Subgruppenanalysen ist alles da; ich habe es gerade nachgesehen. Für die Studie 067 können wir die gerne noch nachreichen, wenn Sie die noch haben möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Die Patientenzahlen stehen ja noch im Raum. Die schauen wir uns noch einmal an. Sie hatten ja kritisch angemerkt, dass die IQWiG-Zahlen nicht mit Ihren Prognosen übereinstimmen.

Dann würde ich sagen: Herr Neugebauer, wenn Sie möchten, können Sie kurz zusammenfassen.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, erst noch einmal herzlichen Dank für die Diskussion, die wir heute führen konnten. Wie ich es in der Diskussion verfolgen konnte, haben Sie doch sehr kritische Fragen gestellt – zu Recht an dieser Stelle –, und ich hoffe, wir konnten sie weitgehend beantworten. Das, was wir hatten, haben wir Ihnen eingereicht. Da, wo wir noch einmal Analysen gemacht haben – das ist vorhin aufgeführt worden –, haben wir versucht, auch mit den indirekten Vergleichen, die nachzureichen.

Ich denke, es geht heute um eine Substanz, die, wie vorhin schon angesprochen worden ist, für viele Patienten Grund zur Hoffnung gibt. Ich würde Sie in diesem Zusammenhang doch bitten, die therapeutischen Möglichkeiten in Gänze zu sehen und diese bitte auch zu berücksichtigen.

Ansonsten möchte ich mich an dieser Stelle noch einmal herzlich für den offenen Dialog bedanken. – Das wäre es von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wir werden selbstverständlich zu wägen haben, was heute hier vorgetragen worden ist. Wir werden uns sicherlich auch noch die eine oder andere nachgereichte Unterlage anschauen müssen. – Danke, dass Sie da waren.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11.21 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestim- mung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-B-094 Nivolumab

Stand: Oktober 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- operative Resektion
- Strahlentherapie: Primärbehandlung maligner Melanome in den Einzelfällen, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss vom 2. August 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab
- Beschluss vom 6. März 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib
- Beschluss vom 3. April 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib
- Beschluss vom 5. Juni 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet)
- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28. März 2014): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Nivolumab
zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab n.b. Opdivo®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: – bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) (Stand: 09/2012)
Dacarbacin L01AX04 z.B. Detimedac®	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. (Stand: 05/2014)
Ipilimumab L01XC11 YERVOY®	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. (Stand: 12/2013)
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: 02/2014)
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: 02/2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche:.....	234
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	234
Systematische Recherche:.....	234
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	236
Cochrane Reviews.....	244
Systematische Reviews	244
Leitlinien.....	247
Ergänzende Dokumente.....	251
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	252
Literatur:.....	254

Indikation für die Recherche:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen“

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Vemurafenib, Dabrafenib, Dacarbacin, Lomustin, Ipilimumab

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**malignes Melanom**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **28.08.2014** 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), Leitlinien.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 **551** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **82** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **14** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ARMM	anorectal malignant melanoma
APR	abdominoperineal resection
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
A&CS	Audit & Clinical Standards Subcommittee
BAD	British Association of Dermatologists
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
LE	local excision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
T&G	Clinical Standards Unit, made up of the Therapy & Guidelines Subcommittee
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG 2014:</p> <p>Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 23.12.2013) [10]</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten fortgeschrittenen (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasierten Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation. Die Patienten wurden stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (III, IVM1a, IVM1b versus IVM1c) im Verhältnis 3:1 zu Dabrafenib oder Dacarbazin randomisiert.</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnis /Fazit: Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (BREAK-3). Hierbei handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie von Dabrafenib.</p> <p><i>Mortalität (Gesamtüberleben)</i> Über die gesamte Beobachtungsdauer ergibt die Behandlung mit Dabrafenib keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.</p> <p><i>Morbidität (Symptomatik)</i> Aspekte der Morbidität wurden in der Studie BREAK-3 mithilfe der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gruppenvergleich der stetigen Daten zeigt für den EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Dabrafenib bezüglich der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen. Für alle anderen Symptomsubskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Dacarbazin.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
--	--

	<p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 und generisches Instrument EQ-5D)</i></p> <p>Für keine der Subskalen zur Lebensqualität (Funktionskalen) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die betrachtete Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin.</p> <p>Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 oder generisches Instrument EQ-5D).</p> <p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p>Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen im Dossier des pU überwiegend keine validen Daten vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten.</p> <p>Die vom pU präsentierte Datenlage ergab keinen Zusatznutzen von Dabrafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität (Symptomatik), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.</p>			
<p>IQWiG 2014:</p> <p>Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) –</p> <p>Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [11]</p> <p>(Stand: 13.03.2014)</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>Endpunkte: patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung lagen keine Daten vor, die geeignet sind, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.</p> <table border="1" data-bbox="592 1912 1406 2011"> <tr> <td data-bbox="592 1912 860 2011">AWG</td> <td data-bbox="860 1912 1134 2011">zVT</td> <td data-bbox="1134 1912 1406 2011">Ausmaß und Wahrscheinlich-</td> </tr> </table>	AWG	zVT	Ausmaß und Wahrscheinlich-
AWG	zVT	Ausmaß und Wahrscheinlich-		

			keit des Zusatznutzens
	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
	a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie		
<p>IQWiG 2012:</p> <p>Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung [9]</p> <p>(Stand: 27.04.2012)</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu <i>best supportive care</i> (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Behandlung erhalten haben.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit einem Melanom im nicht resezierbaren Stadium III oder IV, die trotz einer Vorbehandlung nicht auf die Therapie ansprachen, einen Rückfall erlitten oder Unverträglichkeiten zeigten und positiv für den Genotyp HLA-A*0201 waren.</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p>Für die Nutzenbewertung lag 1 relevante Studie vor (MDX010-20). Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit 3 parallelen Studienarmen (Randomisierungsschema: 3:1:1).</p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Damit gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit <i>best supportive care</i> im Vergleich zu <i>best supportive care</i> allein.</p>		

	<p>Morbidität Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachter Morbidität) wurden in der Studie keine Endpunkte untersucht. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab ist für Endpunkte zur Morbidität demnach nicht belegt.</p> <p>Lebensqualität Bei den im Fragebogen EORTC QLQ-C30 betrachteten Domänen (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) zeigte sich lediglich für das Symptom Obstipation ein statistisch signifikanter Nachteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Aus diesem Ergebnis einer einzelnen Domäne des Fragebogens wird kein genereller Vorteil oder Nachteil von Ipilimumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit <i>best supportive care</i> im Vergleich zu <i>best supportive care</i> allein.</p> <p>Nebenwirkungen Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit <i>best supportive care</i> im Vergleich zu <i>best supportive care</i> allein für diese Endpunkte nicht belegt.</p> <p>„Der pU benennt in Übereinstimmung mit dem G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Ipilimumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben: <i>best supportive care</i> (BSC)</p> <p>Als <i>best supportive care</i> wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Eine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC möglichen Therapien und Maßnahmen erfolgt nicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.“
IQWiG 2012:	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zu-</p>

Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung.

(Stand 13.06.2012) [8]

satznutzens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Population: Erwachsene (≥ 18 Jahre), nicht mit systemischen Krebstherapien vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation.

Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen

Ergebnis /Fazit:

In die Nutzenbewertung ist 1 relevante Studie eingegangen (BRIM3). Es handelt sich um eine randomisierte offene aktiv kontrollierte Studie. Vemurafenib wurde in Form von Filmtabletten (Dosierung von 2-mal täglich 960 mg) verabreicht, Dacarbazin wurde intravenös (Dosierung 1000 mg / m² Körperoberfläche) in Zyklen von je 3 Wochen gegeben.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Mortalität

Über die gesamte Beobachtungsdauer ergab die Behandlung mit Vemurafenib eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Somit zeigte sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin.

Morbidität

Zur Morbidität wurde in der Studie ausschließlich der Endpunkt Schmerz erhoben. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied des Schmerzscores unter Behandlung mit Vemurafenib und Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Vemurafenib ist für den Endpunkt Schmerz somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	<p>In dem vom pU verwendeten Fragebogen FACT-M zeigte sich lediglich für 2 der 5 Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und zwar für „physisches Wohlbefinden“ zugunsten und für „emotionales Wohlbefinden“ zum Nachteil von Vemurafenib. Die Bewertung der Relevanz der Effekte (basierend auf den standardisierten Mittelwertsdifferenzen) ergab, dass ein irrelevanter Effekt in beiden Fällen nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Wegen der fehlenden Validität des Gesamtscores konnten die Ergebnisse des Gesamtscores nicht herangezogen werden. Ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit nicht belegt.</p> <p><i>Nebenwirkungen</i></p> <p>Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war bei den Patienten im Vemurafenib-Arm höher als bei den Patienten im Dacarbazin-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant. Ein größerer Schaden von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin ist trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds wegen der geringfügigen Effektstärke nicht belegt.</p>
<p>G-BA 2014: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib</p> <p>Stand: Mai 2014 [7]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Tafinlar®) gemäß Fachinformation:</p> <p>Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dabrafenib wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

<p>G-BA 2014: 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 – Vemurafenib</p> <p>Stand: März 2014 [4]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Vemurafenib (Zelboraf®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA 2014: 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 (neues Anwendungsgebiet).</p> <p>Stand: Juni 2014 [6]</p>	<p>In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab in dem Anwendungsgebiet „Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert“ gemäß dem Beschluss vom 2. August 2012 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:</p> <p>Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013: Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.</p> <p><i>Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.</i></p> <p>a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA 2012: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine</p>

<p>über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab</p> <p>Stand: August 2012 [5]</p>	<p>Therapie erhalten haben, indiziert.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC). Best-Supportive-Care ist die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
---	--

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Suchzeitraum (2009-2014) identifiziert werden.

Systematische Reviews

Fisher 2010: Malignant melanoma (metastatic) [2]	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of chemotherapy for metastatic melanoma?</p> <p>What are the effects of immunotherapy for metastatic melanoma?</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with malignant melanoma (metastatic) Intervention: Chemotherapy, Immunotherapy (interferon alfa or interferon alfa plus interleukin-2) Komparator: supportive palliative care alone, chemotherapy alone Endpunkte: Mortality (includes overall survival and progression-free survival), quality of life, and adverse effects.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966-2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 systematic reviews, RCTs, or observational studies that met the inclusion criteria</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: A GRADE evaluation of the quality of evidence for interventions was performed</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Chemotherapy is given with palliative rather than curative intent for metastatic disease.</p> <ul style="list-style-type: none"> • There is consensus that it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma. Chemotherapy for metastatic melanoma has been associated with serious adverse effects. However, these tend to be manageable, and it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma, although there are no good-quality studies to support this view, and only a small proportion of people may benefit. • Dacarbazine or temozolomide are the standard first-line chemotherapy. Both dacarbazine and temozolomide are associated with similar progression-free survival and fewer adverse effects compared with other single-agent or combination chemotherapy.

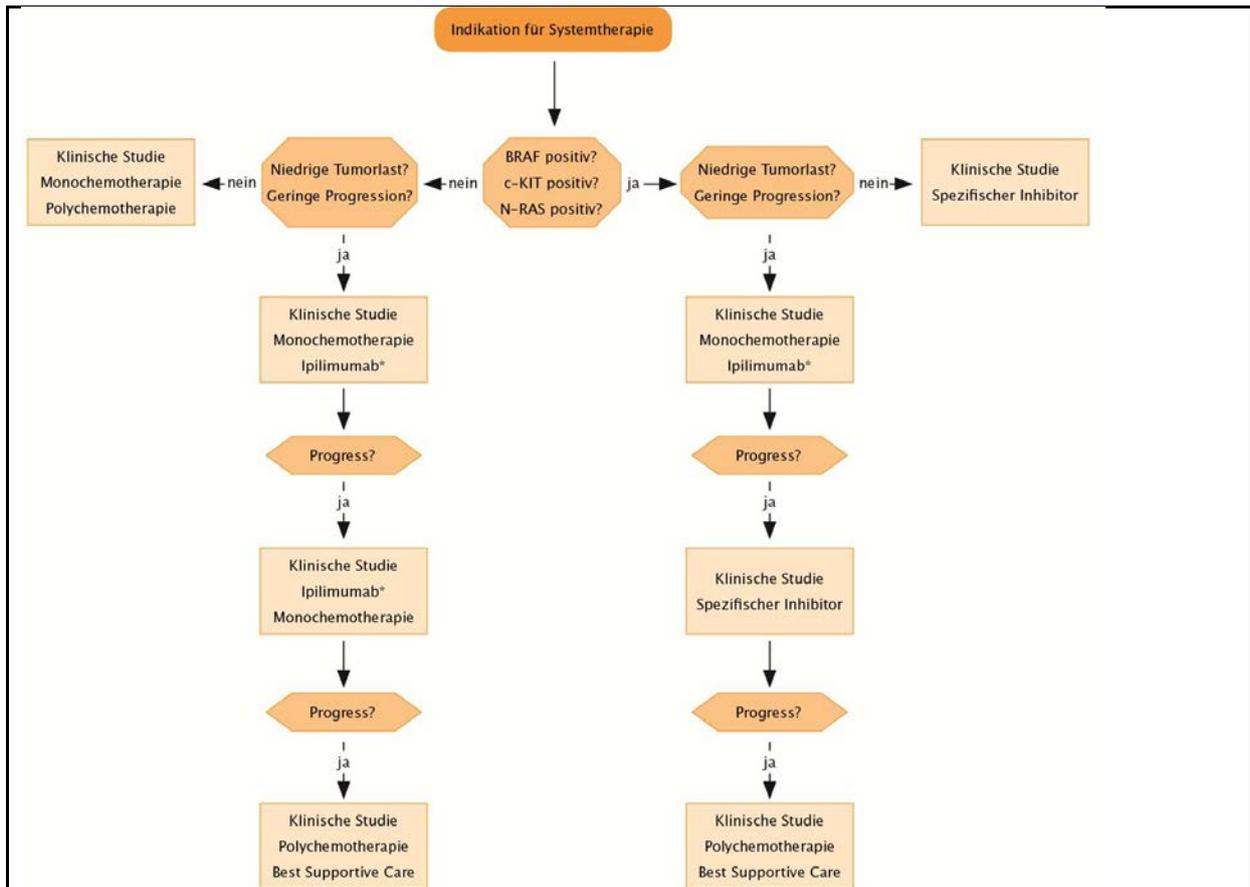
	<ul style="list-style-type: none"> • Combination chemotherapy is no more effective than single-agent chemotherapy at increasing overall survival. • Combination chemotherapy is associated with more adverse effects compared with single-agent chemotherapy. • Immunotherapy (interferon alfa or interferon alfa plus interleukin-2) is unlikely to increase survival when added to chemotherapy, and is associated with influenza-like symptoms and myelosuppression.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In this systematic review we present information relating to the effectiveness and safety of the following interventions: adding interferon alfa (with or without interleukin-2) to chemotherapy; dacarbazine; single-agent or combination chemotherapy; supportive palliative care alone or with chemotherapy; and temozolomide.</p>
<p>Matsuda 2014: Abdominoperineal Resection Provides Better Local Control But Equivalent Overall Survival to Local Excision of Anorectal Malignant Melanoma [13]</p>	<p>1. Fragestellung To determine whether the extent of surgery is associated with survival in anorectal malignant melanoma (ARMM).</p> <p>2. Methodik Population: patients with anorectal malignant melanoma Vergleich: abdominoperineal resection (APR) vs. local excision (LE) Endpunkte: overall survival, relapse-free survival, and local recurrence</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 08/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 (n=1006 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Prisma</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1006 patients [544 (54.1%) APR and 462 (45.9%) LE] <p><i>APR vs. LE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • overall survival (OR, 1.14; 95% CI, 0.74–1.76; $P = 0.54$) and relapse-free survival (OR, 0.95; 95% CI, 0.43–2.09; $P = 0.89$) did not differ significantly between the APR and LE groups • APR significantly reduced local recurrence compared with LE (OR, 0.18; 95% CI, 0.09–0.36; $P < 0.00001$). <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Although several limitations, such as inclusion of only retrospective studies with relatively small sample size and selection biases for surgical procedure, are involved, this meta-analysis suggested that APR has no survival benefit; however, APR confers better local control than LE. Given that local failures after LE could be managed by salvage surgery, minimizing morbidity</p>

	and maximizing quality of life should be the focus in surgical treatment of ARMM.
--	---

Leitlinien

<p>NICE 2014: Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. [14]</p>	<p>The NICE guideline on Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. This guidance was developed using the single technology appraisal (STA) process.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2013</p>
	<p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, only if the manufacturer provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme. • The Committee understood that ipilimumab would be valuable as a first-line treatment option for people with advanced (unresectable or metastatic) malignant melanoma. • Ipilimumab is currently recommended by NICE as a second-line treatment for people with advanced unresectable or metastatic) malignant melanoma. <p><i>Adverse reactions:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The summary of product characteristics lists the following very common adverse reactions for ipilimumab: diarrhoea, rash, pruritus, fatigue, nausea, vomiting, decreased appetite and abdominal pain. For full details of adverse reactions and contraindications, see the summary of product characteristics. <p>Evidence for clinical effectiveness:</p> <ul style="list-style-type: none"> • There were no trials directly comparing ipilimumab 3 mg/kg monotherapy with the comparators in the scope: dacarbazine or vemurafenib. • The Committee considered the manufacturer's response to consultation in which it proposed an alternative approach to assessing the clinical and cost effectiveness of 3 mg/kg ipilimumab monotherapy first-line. • This method used data from the MDX010-20 trial adjusting overall survival curve to estimate the clinical effectiveness of 3 mg/kg ipilimumab first-line rather than using evidence from CA184-024. The Committee was aware that in the updated base-case analysis, the manufacturer used overall survival and progression-free survival rates for ipilimumab from the previous appraisal (TA268), and overall survival and progression-free survival for dacarbazine were taken from the CA184-024 trial. • The data were then adjusted to take into account differences in the patient baseline characteristics. • The Committee noted the ERG's concerns that the approach used by the manufacturer was inconsistent with the previous

appraisal.												
Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [1]	S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“											
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Update</p> <p>S3 – Leitlinie (Umfassende Angaben zur Methodik im „Report“)</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012</p> <p>Schema der Empfehlungsgraduierung</p> <table border="1"> <tr> <td>Empfehlungsgrad</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Starke Empfehlung</td> <td>Soll</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Empfehlung</td> <td>Sollte</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Empfehlung offen</td> <td>Kann</td> </tr> </table>	Empfehlungsgrad			A	Starke Empfehlung	Soll	B	Empfehlung	Sollte	0	Empfehlung offen
Empfehlungsgrad												
A	Starke Empfehlung	Soll										
B	Empfehlung	Sollte										
0	Empfehlung offen	Kann										
	<p>Empfehlungen</p> <p>Medikamentöse Therapie im Stadium IV</p> <p>Monochemotherapie</p> <p>Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden. (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1b, Konsensstärke 85%,)</p> <p>Die Wirksamkeit von Temozolomid und Fotemustin ist der von Darcabazin äquivalent. (Evidenzlevel 1b, Konsensstärke 85%, Empfehlung)</p> <p>Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor)</p> <p>Die Leitlinie empfiehlt bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor durchzuführen. (Empfehlungsgrad A; Level of Evidence 1b, Konsensstärke 76%).</p> <p>Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b, Konsensstärke 79%,).</p>											
Abbildung: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III.												



(keine Angaben zum Empfehlungsgrad oder Evidenzlevel)

Marsden 2010:

Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma [12]

Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010

Methodik

Grundlage der Leitlinie: This is an updated guideline prepared for the British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit, made up of the Therapy & Guidelines Subcommittee (T&G) and the Audit & Clinical Standards Subcommittee (A&CS).

Suchzeitraum: 2000-2010

Definition of the levels of evidence used in preparation of these guidelines

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials, or meta-analysis of epidemiological studies
1b	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial

IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Evidence obtained from well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Grade of recommendation	
A	There is good evidence to support the use of the procedure
B	There is fair evidence to support the use of the procedure
C	There is poor evidence to support the use of the procedure
D	There is fair evidence to support the rejection of the use of the procedure
E	There is good evidence to support the rejection of the use of the procedure
<p>Empfehlungen</p> <p>No systemic therapy has been shown to extend survival significantly.</p> <p>Dacarbazine is standard chemotherapy outside a clinical trial, although its benefits are limited, and it is ineffective in brain metastases (Level IIa, Grade C). The oral dacarbazine derivative temozolomide has greater central nervous system (CNS) penetration but has not shown significant clinical advantages over dacarbazine in two multicentre clinical trials.</p> <p>Biochemotherapy (the addition of biologically active agents such as interferon-α and interleukin-2 to chemotherapy) increases response rates and toxicity but does not significantly increase overall survival. The same is true for combination chemotherapy, and so this is not recommended other than in highly selected patients in whom palliation is dependent upon maximizing response in symptomatic deposits.</p>	

Ergänzende Dokumente

<p>Garbe 2011:</p> <p>Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects [3]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>A systematic literature review of treatments for advanced, metastatic disease was conducted to present the success of current treatments and the promise of those still in clinical development that may yield incremental improvements in the treatment of advanced, metastatic melanoma.</p> <p>This systematic literature review was performed to update a previous review.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>The Medline database was searched for articles published between 2002 and 2010.</p> <p>Keine Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien. Keine Angabe zur Anzahl der gefundenen Studien</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Chemotherapy is an accepted palliative therapy for stage IV metastatic disease and dacarbazine is the most widely used single chemotherapeutic agent for the treatment of metastatic melanoma. Temozolomide, an oral prodrug that yields the same active intermediate (3-methyl-[triazin-4-yl]imidazole-5-carboxamide) as dacarbazine, has been demonstrated to be as effective as dacarbazine in phase III studies and is an oral, although more expensive, alternative to dacarbazine.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Despite decades of clinical research, patients with advanced melanoma continue to have a poor prognosis, and no agents have shown statistically significant improvement in overall survival in a phase III trial in patients with metastatic melanoma. For high-risk, resected disease, adjuvant therapy with IFN-γ has been shown to consistently increase relapse-free survival, as well as overall survival in some studies.</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 27.08.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
2	"melanoma*":ti,ab,kw
3	"skin cancer*":ti,ab,kw or "cutaneous neoplasm*":ti,ab,kw or "cutaneous sarcoma*":ti,ab,kw or "skin tumor*":ti,ab,kw or "skin tumour*":ti,ab,kw
4	metastatic*":ti,ab,kw or metastas*":ti,ab,kw or advanced*":ti,ab,kw or "malignant":ti,ab,kw or unresectable*":ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3
6	#5 and #4
7	#6 from 2009 to 2014

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 27.08.2014

#	Suchfrage
1	"Melanoma"[Mesh]
2	Melanoma*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
4	(((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	((#1) OR #2) OR #5
7	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne[Title/Abstract]
8	(#6) AND #7
9	#8 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
10	(#8) 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])))
11	(#9) OR #10
12	(#11) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/27"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.08.2014

#	Suchfrage
1	"Melanoma"[Mesh]
2	Melanoma*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
4	(((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	((#1) OR #2) OR #5
7	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne[Title/Abstract]
8	(#6) AND #7
14	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
15	(#14) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/27"[PDAT])

Literatur:

1. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.** Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, S3-Leitlinie, Version.1.1. AWMF Leitlinien-Register Nr.032/024OL. Berlin (DE): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V 2013; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024k_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf, Zugriff am 28.08.2014.
2. **Fisher RA, Larkin J.** Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010
3. **Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM.** Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist 2011; 16 (1): 5-24.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Vemurafenib. Berlin (Ger): G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. Berlin (Ger): G-BA 2012; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1542/>, Zugriff am 19.02.2014.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 (neues Anwendungsgebiet) vom 05.06.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf, Zugriff am 28.08.2014.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dabrafenib vom 20. März 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2827/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_ZD.pdf, Zugriff am 28.08.2014.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A12-08] Version: 1.0., Stand: 13.06.2012). Köln (Ger): IQWiG 2012; https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1, Zugriff am 11.09.2014.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (Dossierbewertung [A12-07] Version: 1.0., Stand: 27.04.2012). Köln (Ger): IQWiG 2012;

https://www.iqwig.de/download/A12-07_ipilimumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1, Zugriff am 11.09.2014.

10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A13-35] vom 02.01.2014). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014; IQWiG-Berichte - Nr.203.https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 21.02.2014.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A13-44]). Köln (Ger): IQWiG 2014; IQWiG-Berichte - Nr. 209.https://www.iqwig.de/download/A13-44_ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
12. **Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C.** Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.
13. **Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Takahashi G, Matsutani T, Yamada T, Kishi T, Uchida E.** Abdominoperineal Resection Provides Better Local Control But Equivalent Overall Survival to Local Excision of Anorectal Malignant Melanoma: A Systematic Review. Ann Surg 2014;
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. London (UK): NICE 2014; (TA319): <http://www.nice.org.uk/guidance/TA319#>, Zugriff am 28.08.2014.

3. Addendum zur-Nutzenbewertung

IQWiG-Berichte – Nr. 346

Nivolumab
(Addendum zum Auftrag A15-27)

Addendum

Auftrag: A15-50
Version: 1.0
Stand: 11.12.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (Addendum zum Auftrag A15-27)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.11.2015 und 01.12.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-50

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Katrin Nink
- Anke Schulz
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Nivolumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Nivolumab, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Übersicht der vom pU nachgereichten Auswertungen	2
2.2 Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor.....	3
2.3 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor.....	5
2.3.1 Verzerrungspotenzial.....	5
2.3.2 Ergebnisse.....	5
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)	7
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	7
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	9
3 Literatur	11
Anhang A – Ergänzende Darstellung des Gesamtüberlebens in der Studie CA209-066 (Fragestellung 2).....	12
Anhang B – Ergänzende Darstellung der Studie CA209-067 zur Fragestellung 2	13
B.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	13
B.1.1 Verzerrungspotenzial	13
B.1.2 Ergebnisse	13
B.1.3 Schlussfolgerungen	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prüfung Ähnlichkeitsannahme – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Melanom, Nivolumab (Patienten mit BRAF-V600-wt-Melanom) vs. Vemurafenib (Patienten mit BRAF-V600-mut-Melanom)	4
Tabelle 2: Nachgereichte Ergebnisse (bereinigte UE) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin	6
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	8
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor.....	9
Tabelle 5: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)	10
Tabelle 6: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Datenschnitt vom 15.07.2015 ohne Zensierung von Therapiewechseln) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin	12
Tabelle 7: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab	14
Tabelle 8: Subgruppen (unbereinigte UE, 30 Tage Nachbeobachtung): RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf)
BRAF-V600-mut	BRAF-V600-mutiert
BRAF-V600-wt	BRAF-V600-wildtyp
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
PT	preferred term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.11.2015 und am 01.12.2015 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A15-27 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [2] hat der pU ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Diese betreffen insbesondere die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) der Studien CA209-066 und CA209-067. Der pU hat diese Auswertungen vorgelegt, weil die im Dossier [3] vorgelegten Analysen in der Dossierbewertung als nicht interpretierbar eingestuft wurden. Dies ist darin begründet, dass ein hoher Anteil der erfassten Ereignisse eine Progression der Grunderkrankung darstellt. Der pU hat außerdem einen neuen Datenschnitt für das Gesamtüberleben der Studie CA209-066 (2. Datenschnitt vom 15.07.2015) vorgelegt. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung der durch den pU in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Auswertungen zu UE (Fragestellungen 1 und 2) sowie der neuen Daten zum Gesamtüberleben (Fragestellung 2) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier 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

2.1 Übersicht der vom pU nachgereichten Auswertungen

Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme einen neuen Datenschnitt zum Gesamtüberleben in der Studie CA209-066 und weitere Auswertungen zu den UE in den Studien CA209-066 und CA209-067 nachgereicht [2]. Mit diesen Daten wurde wie folgt umgegangen.

Nachgereichter Datenschnitt

Die Analysen der Studie CA209-066 (Nivolumab vs. Dacarbazin) im Dossier zur frühen Nutzenbewertung [1] enthalten alle Daten bis zum Datenschnitt vom 24.06.2014 und umfassen daher ausschließlich Daten, die noch nicht von der Entblindung und vom Treatment-Switching (erlaubter Therapiewechsel vom Dacarbazin-Arm in den Nivolumab-Arm) betroffen sind. Nach dem 24.06.2014 wurde der doppelblinde, randomisierte Teil der Studie beendet und die Studie als offene Extensionsphase weitergeführt.

In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU einen neuen Datenschnitt aus der offenen Extensionsphase vorgelegt. Dieser Datenschnitt umfasst die Daten zum Gesamtüberleben bis zum 15.07.2015. Der neue Datenschnitt beinhaltet also auch Daten, die nach Aufhebung der Verblindung und der damit verbundenen Möglichkeit zum Treatment-Switching ab Juli 2014 erhoben wurden. Der pU legt jeweils eine Auswertung mit und ohne Zensurierung der 27 Patienten mit Treatment-Switching vor.

Der neue Datenschnitt beinhaltet keine Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Nebenwirkungen. Außerdem wurden für das Gesamtüberleben weder Subgruppenanalysen noch Kaplan-Meier-Kurven vorgelegt.

Die Analyse mit dem Datenschnitt vom 15.07.2015 wurde durchgeführt, als mit 219 Todesfällen die Anzahl der Todesfälle (218) erreicht war, nach deren Erreichen laut Studienbericht eine Zwischenanalyse der Studie geplant war.

Unerwünschte Ereignisse

Der pU hat für die Studien CA209-066 (Nivolumab vs. Dacarbazin) und CA209-067 (Nivolumab vs. Ipilimumab) weitere Auswertungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grade 3, 4) und Therapieabbrüchen wegen UE vorgelegt, weil die im Dossier vorgelegten Analysen als nicht interpretierbar eingestuft wurden. Dies ist darin begründet, dass ein hoher Anteil der erfassten Ereignisse eine Progression der Grunderkrankung darstellt. Zur besseren Lesbarkeit werden die ursprünglichen Analysen des pU im Folgenden als „unbereinigte“ und die neu vorgelegten Analysen ohne Berücksichtigung der Progressionsereignisse als „bereinigte“ Analysen bezeichnet.

In der bereinigten Analyse der UE hat der pU die Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ausgeschlossen und für die Studie CA209-066 Auswertungen mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 und 100 Tagen nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation sowie für die Studie CA209-067 Auswertungen mit einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation vorgelegt.

Der pU dokumentiert in seiner Stellungnahme die für die Bereinigung der Auswertungen ein- und ausgeschlossenen bevorzugten Begriffe (PT). Die Auswahl der PT und das Vorgehen des pU erscheinen plausibel; die vorgelegten bereinigten Auswertungen sind für die Bewertung relevant.

Im vorliegenden Addendum werden bevorzugt die bereinigten Analysen mit einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen nach dem Ende der Studienmedikation für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) herangezogen. Abweichend hiervon, werden für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE, bevorzugt die Auswertungen mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit herangezogen, da für den Endpunkt Abbruch wegen UE eine Nachbeobachtungszeit nach dem Ende der Studienmedikation nicht sinnvoll ist.

Der pU hat in seiner schriftlichen Stellungnahme keine Subgruppenanalysen für die bereinigten UE-Auswertungen vorgelegt. Zur Prüfung möglicher Effektmodifikationen wurde untersucht, wie ähnlich die Ergebnisse der nachgelieferten Analysen und der Analysen aus Modul 4 A des Dossiers sind. Im Falle ausreichender Ähnlichkeit wurden die Subgruppenanalysen auf Basis der unbereinigten Daten für Aussagen zur Effektmodifikation herangezogen.

2.2 Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor

Fragestellung 1 betrifft nicht vorbehandelte Patienten mit einem Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf(BRAF)-V600-mut Tumor. Für diese Fragestellung hat der G-BA Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In Ermangelung direkt vergleichender Studien hat der pU in Modul 4 A des Dossiers einen indirekten Vergleich von Nivolumab vs. Vemurafenib über den Brückenkomparator Dacarbazin vorgelegt und hierfür die Studie CA209-066 mit Nivolumab und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib eingeschlossen.

Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich

Wie in der Nutzenbewertung ausgeführt, ist der indirekte Vergleich insbesondere deshalb nicht verwertbar, weil die Ähnlichkeitsannahme als Voraussetzung für einen indirekten Vergleich nicht erfüllt ist. Dies zeigt sich am Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) beziehungsweise mit Therapieabbruch wegen UE in den jeweiligen Dacarbazin-Armen, die deutlich unterschiedlich sind.

Der pU argumentiert in seiner schriftlichen Stellungnahme, dass sich die Dokumentation von UE aufgrund der Grunderkrankung in den beiden Studien unterschieden habe. Während die Prüfarzte in der Studie BRIM3 laut Protokoll dazu angehalten gewesen seien, einen Progress

der Grunderkrankung nicht als UE zu dokumentieren, auch dann nicht, wenn er zu den SUE gezählt habe, seien in der Studie CA209-066 die als schwerwiegend einzustufenden Progressionen in den UE dokumentiert worden. Um diesem Unterschied Rechnung zu tragen, legt der pU in seiner schriftlichen Stellungnahme bereinigte Auswertungen der UE vor, in denen die Ereignisse aufgrund der Progression der Grunderkrankung ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.1). Diese Auswertungen sind einander in Tabelle 1 gegenübergestellt. Dabei wird deutlich, dass nur ein geringer Teil der Unähnlichkeit durch die Anteile der Patienten mit einer Progression der Grunderkrankung erklärt werden kann und die großen Unterschiede zwischen den Dacarbazin-Armen der beiden Studien auch nach Bereinigung der Daten um Progressionsereignisse in der Studie CA209-066 bestehen bleiben. Die vorgelegten bereinigten Auswertungen führen daher nicht zu einer gegenüber der Nutzenbewertung abweichenden Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien BRIM3 und CA209-066 und der Eignung des indirekten Vergleichs für die Bewertung des Zusatznutzens. Damit liegen für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom weiterhin keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib vor.

Tabelle 1: Prüfung Ähnlichkeitsannahme – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Melanom, Nivolumab (Patienten mit BRAF-V600-wt-Melanom) vs. Vemurafenib (Patienten mit BRAF-V600-mut-Melanom)

Endpunkt Intervention Studie	Nivolumab bzw. Vemurafenib		Dacarbazin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
SUE				
Nivolumab				
CA209-066 unbereinigt ^a	206	64 (31)	205	78 (38)
CA209-066 bereinigt ^b	206	57 (28)	205	66 (32)
Vemurafenib				
BRIM3	336	110 (33)	282	45 (16)
Abbruch wegen UE				
Nivolumab				
CA209-066 unbereinigt ^a	206	14 (7)	205	24 (12)
CA209-066 bereinigt ^b	206	11 (5)	205	20 (10)
Vemurafenib				
BRIM3	336	19 (6)	282	12 (4)

a: einschließlich Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 30 Tage nach dem Ende der Studienmedikation (entspricht Nachbeobachtungszeit in der Studie BRIM3)
b: ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 30 Tage nach dem Ende der Studienmedikation (entspricht Nachbeobachtungszeit in der Studie BRIM3)
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);
BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.3 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

Fragestellung 2 betrifft nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Für diese Fragestellung hat der G-BA Dacarbazin und Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU hat im Dossier den Zusatznutzen im Vergleich zu Dacarbazin als Vergleichstherapie abgeleitet und seine Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab ergänzend dargestellt.

Der Nutzenbewertung [1] folgend werden die relevanten Ergebnisse aus den nachgereichten Unterlagen zum Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin im Folgenden dargestellt. Die relevanten Ergebnisse aus den nachgereichten Unterlagen zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab finden sich in Anhang B.

2.3.1 Verzerrungspotenzial

Die vom pU nachgereichte Auswertung zum Gesamtüberleben ohne Zensierung der Patienten mit Treatment-Switching ist potenziell hoch verzerrt, da 13 % der Patienten im Dacarbazin-Arm in die Behandlung des Nivolumab-Arms wechselten.

Aufgrund der nachgereichten Unterlagen liegen nun verwertbare Ergebnisse zu den SUE, Therapieabbruch wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grade 3, 4) vor. Für diese Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da sich die Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen deutlich unterscheidet [1] und damit möglicherweise informative Zensierung einhergeht.

2.3.2 Ergebnisse

Gesamtüberleben

Die vom pU nachgereichte Auswertung des Gesamtüberlebens auf Basis des Datenschnitts vom 15.07.2015 ohne Zensierung der Patienten mit Treatment-Switching ist potenziell hoch verzerrt und beinhaltet weder Subgruppenanalysen, Kaplan-Meier-Kurven noch eine Beschreibung der Charakteristika der Behandlungswechsler. Da der im Dossier vorgelegte Datenschnitt vom 24.06.2014 dagegen die vollständigen Analysen enthält und ausschließlich auf Daten basiert, die vor Entblindung und Treatment-Switching erhoben wurden, wird dieser für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Daten des neuen Datenschnitts vom 15.07.2015 sind ergänzend in Anhang A (Tabelle 6) dargestellt. Diese Auswertung zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab gegenüber Dacarbazin.

Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die bereinigten Auswertungen zu den Nebenwirkungen basierend auf dem Datenschnitt vom 24.06.2014.

Tabelle 2: Nachgereichte Ergebnisse (bereinigte UE) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Dacarbazin		Nivolumab vs. Dacarbazin	
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
CA209-066						
Nebenwirkungen						
UE ^c	206	0,43 [0,30; 0,49] 193 (93,7)	205	0,10 [0,07; 0,20] 191 (93,2)	–	
SUE ^c	206	N.A. [11,27; N.A.] 73 (35,4)	205	11,96 [7,33; N.A.] 80 (39,0)	0,72 [0,52; 0,99]	0,042
Therapieabbruch wegen UE ^d	206	N.A. [N.A.; N.A.] 11 (5,3)	205	N.A. [N.A.; N.A.] 20 (9,8)	0,43 [0,20; 0,91]	0,023
schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) ^c	206	13,57 [8,34; N.A.] 84 (40,8)	205	7,33 [5,45; N.A.] 93 (45,4)	0,70 [0,52; 0,94]	0,018
a: Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn b: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn c: ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 100 Tage nach dem Ende der Studienmedikation d: ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 30 Tage nach dem Ende der Studienmedikation BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PD-L1: programmed death ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Für die Endpunkte SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat in den nachgereichten Unterlagen keine Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen vorgelegt. Die Ergebnisse der bereinigten und der unbereinigten Auswertung sind einerseits nicht ähnlich genug, um die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der unbereinigten Auswertung auf die bereinigten Auswertungen zu übertragen. Andererseits lassen sich aus den Subgruppenanalysen der unbereinigten Auswertungen aber keine Hinweise auf relevante Effektmodifikationen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen identifizieren [3]. Dies betrifft auch das Merkmal Geschlecht, für das ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben identifiziert wurde. In der vorliegenden Situation wird daher

davon ausgegangen, dass die bereinigten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen für die Gesamtpopulation herangezogen werden können.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den nachgereichten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens für die Nebenwirkungen eingeschätzt (siehe Tabelle 3). Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme zudem die genaue Obergrenze des Konfidenzintervalls für das Gesamtüberleben für die Subgruppe der Frauen nachgeliefert (Datenschnitt: 24.06.2014). Diese war in der Dossierbewertung mit 0,95 angegeben und lag damit genau auf der Grenze für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Der nachgelieferte Wert (KI_o : 0,9469) unterschreitet aber die Grenze von 0,95. Dies wurde für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Addendum ebenfalls berücksichtigt.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Dacarbazin Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 24.06.2014)		
Geschlecht		
Männer	Median: N. A. vs. 9,92 Monate HR: 0,34 [0,22; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Frauen	Median: N. A. vs. 12,39 Monate HR: 0,56 [0,33; 0,9469] p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Siehe Dossierbewertung	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Median: N.A. vs. 11,96 Monate HR: 0,72 [0,52; 0,99] p: 0,042 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Therapieabbruch wegen UE	Median: N.A. vs. N.A. Monate HR: 0,43 [0,20; 0,91] p: 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4)	Median: 13,57 vs. 7,33 Monate HR: 0,70 [0,52; 0,94] p: 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin für nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Männer) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▫ Geschlecht (Frauen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
<p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Therapieabbruch wegen UE Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	
<p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte. Da sich durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für Männer und Frauen.

Zusatznutzen für die Männer

Für die Männer gibt es für das Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: gering) für die Gesamtpopulation. Für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weiterhin keine verwertbaren Daten vor. Da die nachgereichten Unterlagen nun eine Abwägung von Nutzen und Schaden ermöglichen und für die Nebenwirkungen ein geringerer Schaden vorliegt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens – anders als in der Dossierbewertung – nicht herabgestuft, sondern auf „erheblich“ belassen.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Männer, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Zusatznutzen für die Frauen

Für die Frauen gibt es für das Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: gering). Für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weiterhin keine verwertbaren Daten vor. Da die nachgereichten Unterlagen nun eine Abwägung von Nutzen und Schaden ermöglichen, für die Nebenwirkungen ein geringerer Schaden vorliegt und die obere Grenze des Konfidenzintervalls für das Gesamtüberleben $< 0,95$ ist (gemäß der Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme [2]), wird das Ausmaß des Zusatznutzens im Vergleich zur Dossierbewertung höher – und zwar mit „beträchtlich“ – bewertet.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Frauen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin für therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor dar.

Tabelle 5: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab ^b	Männer	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A und in seiner schriftlichen Stellungnahme ergänzend dargestellt.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus</p>				

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. 13.10.2015 [Zugriff: 27.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 331). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 331: Nivolumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27. 2015: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 10.07.2015 [Zugriff: 27.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-890/2015-07-10_Modul4A_Nivolumab.pdf.
4. Brookmeyer R, Crowley JA. A confidence interval for the median survival time. Biometrics 1982; 38(1): 29-41.

Anhang A – Ergänzende Darstellung des Gesamtüberlebens in der Studie CA209-066 (Fragestellung 2)

Tabelle 6: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Datenschnitt vom 15.07.2015 ohne Zensierung von Therapiewechslern) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Nivolumab		Dacarbazin		Nivolumab vs. Dacarbazin	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
CA209-066						
Mortalität						
Gesamtüberleben	210	N. A. [23,13; N. A.] 80 (38,1)	208	11,17 [9,56; 12,98] 139 (66,8)	0,43 [0,33; 0,57]	< 0,001
a: Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley [4]) berechnet b: Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn c: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N. A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PD-L1: programmed death ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Anhang B – Ergänzende Darstellung der Studie CA209-067 zur Fragestellung 2

Die ergänzende Darstellung bezieht sich auf den Vergleich von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Hierfür hat der pU in seiner schriftlichen Stellungnahme eine bereinigte Auswertung zu den Endpunkten der Nebenwirkungen (Nachbeobachtungszeit 100 Tage) vorgelegt. Allerdings liegen weiterhin keine verwertbaren Auswertungen zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor. Daher ist weiterhin keine Abwägung der positiven und negativen Effekte möglich.

B.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

B.1.1 Verzerrungspotenzial

Aufgrund der nachgereichten Unterlagen liegen nun verwertbare Ergebnisse zu den SUE, Therapieabbruch wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grade 3, 4) vor. Für diese Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da sich die Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen deutlich unterscheidet [1] und damit möglicherweise informative Zensierung einhergeht.

B.1.2 Ergebnisse

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab zusammen. Diese bestehen aus den bereinigten Auswertungen zu den Nebenwirkungen. Für die anderen Endpunkte liegen weder in Modul 4 A verwertbare Daten vor [1] noch hat der pU zusätzliche Auswertungen in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegt [2].

Tabelle 7: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich, therapie-naive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab vs. Ipilimumab	
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
CA209-067						
Mortalität						
Gesamtüberleben	keine Daten verfügbar					
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten					
gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen						
UE ^c	215	0,39 [0,26; 0,49] 212 (98,6)	215	0,36 [0,30; 0,46] 213 (99,1)	–	
SUE ^c	215	N.A. [14,23; N.A.] 74 (34,4)	215	5,95 [4,50; 12,65] 111 (51,6)	0,53 [0,39; 0,71]	< 0,001
Therapieabbruch wegen UE ^c	215	N.A. [N.A.; N.A.] 24 (11,2)	215	N.A. [N.A.; N.A.] 38 (17,7)	0,55 [0,33; 0,91]	0,020
schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) ^c	215	13,04 [7,49; N.A.] 100 (46,5)	215	4,30 [2,79; 6,18] 128 (59,5)	0,62 [0,48; 0,81]	< 0,001
a: Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn b: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn c: ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 100 Tage nach dem Ende der Studienmedikation BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PD-L1: programmed death ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus						

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat in seinen nachgereichten Analysen keine Subgruppenanalysen zu den bereinigten UE vorgelegt. Da sich die Ergebnisse der nachgereichten bereinigten Überlebenszeitanalysen mit einer Nachbeobachtung von 100 Tagen von den in Modul 4 A des Dossiers [3] vorgelegten unbereinigten Überlebenszeitanalysen mit einer Nachbeobachtung von 30 Tagen kaum unterscheiden, wurden die Subgruppenanalysen auf Basis der unbereinigten Analysen mit einer Nachbeobachtung von 30 Tagen aus Modul 4 A hilfsweise bei der Untersuchung von Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren berücksichtigt.

Von den in der Nutzenbewertung eingeschlossenen potenziellen Effektmodifikatoren zeigte sich für das Geschlecht ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion bei den SUE und jeweils ein Hinweis für eine Interaktion ($0,05 \leq p < 0,20$) beim Therapieabbruch wegen UE und bei den schweren UE (CTCAE-Grade 3, 4) (siehe Tabelle 8). Dabei zeigte sich ein geringerer Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab ausschließlich für Männer, während der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für Frauen bei keinem der 3 Endpunkte zu den Nebenwirkungen statistisch signifikant war.

Tabelle 8: Subgruppen (unbereinigte UE, 30 Tage Nachbeobachtung): RCT, direkter Vergleich: therapie-naive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab vs. Ipilimumab	
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Studie CA209-067						
SUE						
Geschlecht						
Männer	139	15,54 [14,23; N.A.] 48 (34,5)	142	4,24 [2,92; 5,75] 83 (58,5)	0,40 [0,28; 0,58]	< 0,001
Frauen	76	11,99 [6,70; N.A.] 30 (39,5)	73	N.A. [3,32; N.A.] 31 (42,5)	0,85 [0,52; 1,41]	0,532
					Interaktion:	0,019^c
Therapieabbruch wegen UE						
Geschlecht						
Männer	139	N.A. [N.A.; N.A.] 16 (11,5)	142	N.A. [N.A.; N.A.] 32 (22,5)	0,42 [0,23; 0,77]	0,004
Frauen	76	N.A. [13,37; N.A.] 13 (17,1)	73	N.A. [N.A.; N.A.] 13 (17,8)	0,84 [0,39; 1,82]	0,665
					Interaktion:	0,110^c
schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4)						
Geschlecht						
Männer	139	13,08 [7,52; N.A.] 63 (45,3)	142	2,99 [2,00; 5,09] 90 (63,4)	0,49 [0,35; 0,68]	< 0,001
Frauen	76	8,77 [4,76; N.A.] 35 (46,1)	73	5,16 [2,86; N.A.] 37 (50,7)	0,84 [0,53; 1,34]	0,466
					Interaktion:	0,063^c
a: unstratifiziertes Cox-Modell						
b: nicht stratifizierter Log-Rank-Test; Ausnahmen werden angegeben						
c: aus Cox-Modell mit Interaktionsterm Behandlungsgruppe*Subgruppenmerkmal						
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);						
BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit						
(mindesten einem) Ereignis; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte						
Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

B.1.3 Schlussfolgerungen

Die vom pU in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Auswertungen der Nebenwirkungen zeigen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab bei SUE, Therapieabbruch wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grade 3, 4). Auf Basis der im Dossier vorgelegten unbereinigten Subgruppenanalysen findet sich der geringere Schaden jedoch nur für Männer, während für Frauen kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden für diese Endpunkte vorliegt. Da weiterhin keine Ergebnisse für die Nutzenseite vorliegen, kann keine Abwägung von positiven und negativen Effekten vorgenommen werden.