



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

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

Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab)

Vom 15. Dezember 2016

Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	15
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	18
6. Anhang .....	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	26
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>31</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	31
2. Bewertungsentscheidung .....	31
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	31
2.2 Nutzenbewertung .....	31
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	31
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	31
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31
2.2.4 Therapiekosten .....	31
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>32</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	40

5.1	Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA.....	40
5.2	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).....	84
5.3	Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	95
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	115
5.5	Stellungnahme der medac GmbH .....	124
5.6	Stellungnahme der Pierre Fabre GmbH .....	128
5.7	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	138
5.8	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	142
5.9	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	147
5.10	Stellungnahme der Astra Zeneca GmbH.....	155
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>161</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	161
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	178
3.	Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen als Anhang zur Stellungnahme von Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA .....	179

## 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

Am 11. Mai 2016 hat Nivolumab (OPDIVO®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 7. Juni 2016, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfo und unter Würdigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente, ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Vemurafenib

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

Ipilimumab

2) Vorbehandelte Patienten:

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

wie folgt:

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

Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib

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

Nivolumab oder Pembrolizumab

2) Vorbehandelte Patienten:

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

Die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie trägt den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht vorbehandelten Melanoms Rechnung.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Durch eine kurze Befristung des Beschlusses wird dem pharmazeutischen Unternehmer zudem ermöglicht, weitere Evidenz zum Vergleich der Kombinationstherapie, bestehend aus Nivolumab und Ipilimumab, mit der neu festgelegten zVT zeitnah in ein kommendes Nutzenbewertungsverfahren einzubringen.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 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 des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung 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

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) (OPDIVO®) gemäß Fachinformation

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

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

*[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab]*

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib

#### 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

Nivolumab oder Pembrolizumab

#### 2) 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.

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

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

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

zu 1. Neben Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen<sup>2</sup>:

Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib), Dabrafenib (als Monotherapie), Dacarbazin, Ipilimumab (als Monotherapie), Lomustin, Nivolumab (als Monotherapie), Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib), Vemurafenib (als Monotherapie)

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen zur Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder 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. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib): Beschluss vom 2. Juni 2016

Trametinib (in Kombination mit Dabrafenib): Beschluss vom 17. März 2016

Trametinib (Monotherapie): Beschluss vom 17. März 2016

Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016

Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014

Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014

Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014

Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012

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.

Mit Talimogen laherparepvec steht eine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

<sup>2</sup> Die immuntherapeutischen Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab sowie das Chemotherapeutikum Dacarbazin (als auch Lomustin) sind unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen.

Der genannte Wirkstoff wird deshalb vom G-BA nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angesehen.

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

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie den MEK-Inhibitoren Cobimetinib (nur in Kombination mit Vemurafenib) und Trametinib nach Zulassungsstatus verschiedene spezifische Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden alle Arzneimittel bewertet.

In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 3. April 2014).

Gegenüber Vemurafenib zeigte sowohl die Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib (Beschluss vom 2. Juni 2016) als auch die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib (Beschluss vom 17. März 2016) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die zusätzliche Gabe eines MEK-Inhibitors führte insbesondere zu einer Verlängerung der Überlebensdauer. Für eine Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor Trametinib konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 17. März 2016).

Ein Zusatznutzen von Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab gegenüber Vemurafenib ist bisher nicht durch Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine direkt vergleichende Evidenz vorgelegt, die einen Vorteil dieser Wirkstoffe gegenüber einem BRAF-Inhibitor zeigt.

Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall allerdings für gerechtfertigt, Vemurafenib plus Cobimetinib sowie Dabrafenib plus Trametinib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien neben Vemurafenib für die Teilpopulation der nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor festzulegen.

#### 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die Zweitlinientherapie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf nicht vorbehandelte Patienten erweitert. In der Erstlinientherapie von Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor konnte für Ipilimumab vom G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin festgestellt werden (Beschluss vom 5. Juni 2014), da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden.

Dem Wirkstoff Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber Dacarbazin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen (Beschluss vom 7. Januar 2016).

Mit Pembrolizumab steht eine weitere in der Versorgung noch neue immuntherapeutische Behandlungsoption zur Verfügung. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden.

Nivolumab und Pembrolizumab stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall für gerechtfertigt, Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor festzulegen.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind Dacarbazin und Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht (mehr) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

## 2) Vorbehandelte Patienten

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

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

#### 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens und im Stellungnahmeverfahren Daten der Studien CA209-067 und CA209-069 vor.

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie. Teilnehmen konnten nicht vorbehandelte Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-wildtyp oder BRAF-V600-mutierten Melanom. Diese wurden im Verhältnis 1:1:1 in einen Nivolumab plus Ipilimumab-Arm, einen Ipilimumab-Arm und einen Nivolumab-Arm randomisiert.

Unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung nur diejenigen Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor relevant, die mit Nivolumab oder mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens zur Studie CA209-067 lediglich die Ergebnisse des Vergleichs von Ipilimumab versus Nivolumab plus Ipilimumab vor. Ipilimumab stellt jedoch auf Basis der vorliegenden Evidenz keine zweckmäßige Therapieoption mehr dar.

Daten zu nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor, die mit Nivolumab behandelt wurden, liegen dem G-BA nicht vor.

Bei der Studie CA209-069 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab oder einer Behandlung mit Ipilimumab randomisiert zugeteilt.

Die Studie CA209-069 ist nicht geeignet einen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßiger Vergleichstherapie nachzuweisen.

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor ist der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt wurden, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

## 2) Vorbehandelte Patienten

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für vorbehandelte Patienten ist der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

### 2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 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:

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie CA209-067 vergleicht in drei Behandlungsarmen eine Ipilimumab Monotherapie mit einer Nivolumab Monotherapie und einer Kombinationstherapie, bestehend aus Nivolumab und Ipilimumab.

Vom pharmazeutischen Unternehmer werden im Dossier jedoch nur Daten zum Vergleich der neu zugelassenen Kombinationstherapie mit der Ipilimumab Monotherapie vorgelegt, die allerdings nicht mehr von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage und der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet und unter dem Aspekt der Versorgungsrelevanz ist die Bewertung des direkten Vergleiches der Nivolumab Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab auf Basis der Studie CA209-067 geboten.

Zur Versorgungsrelevanz führt die EMA im aktuellen EPAR aus, dass der klinische Nutzen der Kombinationstherapie bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expressionsstatus >1% gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab kritisch zu sehen ist.

Wesentliche Daten, die einen direkten Vergleich von Nivolumab mit der Kombinationstherapie ermöglichen würden, liegen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Beschlussfassung bereits vor. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der pharmazeutische Unternehmer der EMA bis zum 31. März 2017 den finalen Bericht der Studie CA209-067 einzureichen hat und dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer weitere Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten ermöglicht, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB bedeutsam sein können.

Aus den genannten Gründen ist es gerechtfertigt, den vorliegenden Beschluss bis zum 15. Juni 2017 zu befristen.

Der pharmazeutische Unternehmer wird aufgefordert, mit Ablauf der Befristung die vollständigen Studienergebnisse zum Vergleich der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab für die Patientengruppe 1b) im Dossier vorzulegen.

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 in Kombination mit Ipilimumab 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 in Kombination mit Ipilimumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab 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 Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, bezieht sich auf die Bestimmung der Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Pembrolizumab (Melanom) vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

## 2.3 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: 17. November 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](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 in Kombination mit Ipilimumab 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. November 2016).

Folgende Wirkstoffe sind in den jeweiligen Teilpopulationen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst:

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

Vemurafenib, Vemurafenib plus Cobimetinib, Dabrafenib plus Trametinib

### 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Nivolumab, Pembrolizumab

### 2) Vorbehandelte Patienten

Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib plus Vemurafenib, Trametinib plus Dabrafenib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Lomustin, Dacarbazin

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Angaben zu diesen Wirkstoffen gemeinsam in den entsprechenden Tabellen abgebildet.

### 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: Februar 2015) wird jedoch kein bestimmter Kombinationspartner benannt, auch wird die Kombinationstherapie nicht allein auf eine Arzneimitteltherapie bezogen, z.B. kann diese 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dabrafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Trametinib <sup>3</sup>	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Cobimetinib <sup>4</sup>	21 x pro 28-Tage- Zyklus	13	21	273
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage- Zyklus	4	1	4
Nivolumab <i>Kombination</i>	Initiale Behandlung:			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
	Folgebehandlung:			
	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20	1	20
Nivolumab <i>Monotherapie</i>	1 x pro 14-Tage- Zyklus	26	1	26
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17	1	17
Lomustin <sup>5</sup>	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8	1	8
Dacarbazin	5 x pro 21 Tage-Zyklus	17	5	85
	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17	1	17

### Verbrauch:

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

<sup>3</sup> In der Kombination mit Dabrafenib laut zugelassenem Anwendungsgebiet.

<sup>4</sup> In der Kombination mit Vemurafenib laut zugelassenem Anwendungsgebiet.

<sup>5</sup> 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	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Vemurafenib	2 x 960 mg	1920 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabl. mit 240 mg
Dabrafenib	2 x 150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 Kaps. mit 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 Tabl. mit 2 mg
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 Tabl. mit 20 mg
Ipilimumab	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 Dfl. mit 50 mg 4 Dfl. mit 200 mg
Nivolumab <i>Kombination</i>	1 mg/kg KG	76,3 mg	2 x 40 mg	4	8 Dfl. mit 40 mg
	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	20	20 Dfl. mit 40 mg 40 Dfl. mit 100 mg
Nivolumab <i>Monotherapie</i>	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Dfl. mit 40 mg 52 Dfl. mit 100 mg
Pembrolizumab	2 mg/kg KG	152,6 mg	4 x 50 mg	17	68 Dfl. mit 50 mg
Lomustin	70 - 100 mg/m <sup>2</sup>	132,3 bis 189 mg	4 x 40 bis 5 x 40 mg	8	32 bis 40 Kaps. mit 40 mg
Dacarbazin	Behandlungsmodus: 5 x pro 21 Tage-Zyklus				
	200 – 250 mg/m <sup>2</sup>	378 bis 472,5 mg	2 x 200 bis 1 x 500 mg	85	170 Dfl. mit 200 mg bis 85 Dfl. mit 500 mg
	Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage- Zyklus				
	850 mg/m <sup>2</sup>	1 606,5 mg	1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1 000 mg	17	17 Dfl. mit 200 mg 17 Dfl. mit 500 mg 17 Dfl. mit 1 000 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vemurafenib	1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten	1 785,64 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 104,79 € <sup>8</sup> ]
Dabrafenib	7 443,00 € 75 mg, 120 Hartkapseln	7 019,43 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 421,80 € <sup>8</sup> ]
Trametinib	4 981,10 € 2 mg, 30 Tabletten	4 698,13 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 281,20 € <sup>8</sup> ]
Cobimetinib <sup>6</sup>	7 164,93 € 20 mg, 63 Tabletten	6 757,24 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 405,92 € <sup>8</sup> ]
Ipilimumab	3 957,73 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	3 733,21 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 222,75 € <sup>8</sup> ]
	15 658,95 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	1 4766,17 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 891,01 € <sup>8</sup> ]
Nivolumab	678,36 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	639,64 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 36,95 € <sup>8</sup> ]
	1 674,78 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 580,64 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 92,37 € <sup>8</sup> ]
Pembrolizumab	2 095,38 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	1 977,22 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 116,39 € <sup>8</sup> ]
Lomustin	748,07 € 40 mg, 20 Hartkapseln	579,01 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 167,29 € <sup>8</sup> ]
Dacarbazin	415,56 € 200 mg, 10 Durchstechflaschen	282,79 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 131,00 € <sup>8</sup> ]
	112,13 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	72,78 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 37,58 € <sup>8</sup> ]
	213,27 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	130,71 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 80,79 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

<sup>6</sup> Vorläufige Kosten des Arzneimittels, da die Erstattungsbeitragsverhandlungen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch andauern.

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>8</sup> 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

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: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) 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 unterschrieben 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 12. Oktober 2015, eingegangen am 14. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Dezember 2015 statt.

Am 7. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. Juni 2016 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2016 statt.

Mit Schreiben vom 24. Oktober 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 21. November 2016 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. November 2016 15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab)**

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 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 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Oktober 2016 [BAnz AT 12.12.2016 B2] nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab)**

Beschluss vom: 15. Dezember 2016

In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016

BAnz AT 11.01.2017 B4

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Mai 2016):**

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

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

*[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab]*

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab oder Pembrolizumab

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### 2) 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:**

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

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

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

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

2) 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**

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

ca. 230 – 690 Patienten

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

ca. 270 – 810 Patienten

2) Vorbehandelte Patienten

ca. 2 000 – 3 000 Patienten

### **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: 17. November 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](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 in Kombination mit Ipilimumab 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:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	81 135,52 €
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	155 133,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vemurafenib	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib plus Vemurafenib	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib	87 844,12 €
gesamt	180 952,49 €
Trametinib plus Dabrafenib	
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
gesamt	142 563,65 €

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 plus Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
gesamt					1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	81 135,52 €
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	155 133,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab	98 823,92 €
Pembrolizumab	134 450,96 €

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 plus Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
gesamt					1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

## 2) Vorbehandelte Patienten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	81 135,52 €
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	155 133,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
Cobimetinib plus Vemurafenib	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib	87 844,12 €
gesamt	180 952,49 €
Trametinib plus Dabrafenib	
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
gesamt	142 563,65 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Nivolumab	98 823,92 €
Pembrolizumab	134 450,96 €
Lomustin <sup>9</sup>	926,42 bis 1 158,02 €
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>9</sup> Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

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 plus Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
gesamt					1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
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 €

## **II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2017 befristet.**

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

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 11. Januar 2017  
BAnz AT 11.01.2017 B4

Seite 1 von 5

## 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab)**

**Vom 15. Dezember 2016**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 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 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab)**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Mai 2016):

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

Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

(Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab.)

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor**

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



- 2) 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:  
1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:  
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.  
1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:  
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.  
2) 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  
1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor  
ca. 230 bis 690 Patienten  
1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor  
ca. 270 bis 810 Patienten  
2) Vorbehandelte Patienten  
ca. 2 000 bis 3 000 Patienten
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: 17. November 2016):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](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 in Kombination mit Ipilimumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztin/Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weiter 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:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	81 135,52 €
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	155 133,04 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib plus Vemurafenib	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib	87 844,12 €
gesamt	180 952,49 €
Trametinib plus Dabrafenib	
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
gesamt	142 563,65 €



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 plus Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
gesamt					1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
entfällt					

## 1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	81 135,52 €
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	155 133,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab	98 823,92 €
Pembrolizumab	134 450,96 €

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 plus Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
gesamt					1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

## 2) Vorbehandelte Patienten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	81 135,52 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	155 133,04 €

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

Vemurafenib	93 108,37 €
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
<b>Cobimetinib plus Vemurafenib</b>	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib	87 844,12 €
gesamt	180 952,49 €
<b>Trametinib plus Dabrafenib</b>	
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
gesamt	142 563,65 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Nivolumab	98 823,92 €
Pembrolizumab	134 450,96 €
Lomustin <sup>1</sup>	926,42 bis 1 158,02 €
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €

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 plus Ipilimumab**

Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
gesamt					1 988 €

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

<sup>1</sup> 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
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 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.
  2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2017 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. Juli 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 21. November 2016 übermittelt.

### **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 (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) - ~~Gemeinsamer~~

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nivolumab \(Neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab\)](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## **Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab)**

### **Steckbrief**

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

### **Fristen**

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### **Bemerkungen**

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

### **Dossier**

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-241)

- [Modul 1 \(227,8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1530/2016-06-07\\_Modul1\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1530/2016-06-07_Modul1_Nivolumab.pdf))
- [Modul 2 \(563,8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1531/2016-06-07\\_Modul2\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1531/2016-06-07_Modul2_Nivolumab.pdf))

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/>

15.09.2016

- ◆ [Modul 3 \(1,4 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1532/2016-06-07\\_Modul3E\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1532/2016-06-07_Modul3E_Nivolumab.pdf))
- ◆ [Modul 4 \(16,4 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07\\_Modul4E\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07_Modul4E_Nivolumab.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### [Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,4 MB, PDF\)](#)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1535/2016-06-15\\_Info-zVT\\_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab\\_D-241.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1535/2016-06-15_Info-zVT_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo®)

### Melanom

Opdivo® (Nivolumab) ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für

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

- ◆ Vemurafenib

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

- ◆ Ipilimumab

2) Vorbehandelte Patienten:

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

Stand der Information: Dezember 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2016 veröffentlicht:

- ◆ [Nutzenbewertung IQWiG \(1.016,4 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab\\_D-241.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2016
- Mündliche Anhörung: 24.10.2016  
Bitte melden Sie sich bis zum 17.10.2016 per E-Mail  
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften 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 **06.10.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Nivolumab%20-%202016-06-15-D-241>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2016-06-15-D-241*). 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 beigelegt 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 24.10.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.10.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- ◆ **Verfahren vom 15.07.2015 (Verfahren abgeschlossen)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/>)
- ◆ **Verfahren vom 15.08.2015 (Verfahren abgeschlossen)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/>)
- ◆ **Verfahren vom 01.05.2016 (Beschlussfassung wird vorbereitet)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/>)
- ◆ **Verfahren vom 01.05.2016 (Beschlussfassung wird vorbereitet)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/>)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.10.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff: Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab)**

Stand: 17.10.2016

#### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA	06.10.2016
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	06.10.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	06.10.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	06.10.2016
Medac GmbH	06.10.2016
Pierre Fabre Pharma GmbH	06.10.2016
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.10.2016
Novartis Pharma GmbH	06.10.2016
Roche Pharma AG	06.10.2016
Astra Zeneca GmbH	06.10.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH&amp;Co. KGaA</b>						
Frau Dr. Kupas	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Neugebauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Nouvertné	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Sickmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Medac GmbH:</b>						
Herr Dr. Erdmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GmbH</b>						
Herr Dr. Kaskel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Sahakyan	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Frau Barth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Herr Henschel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Krühn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)</b>						
Herr Prof. Dr. Gutzmer	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Weichenthal	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)</b>						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA

Datum	8. Mai 2017
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo® im Anwendungsgebiet E des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-241) IQWiG-Berichte – Nr. 432, Dossierbewertung, A16-35, Version 1.0, 12.09.2016
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

### Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Folgende spezifische Aspekte werden in dieser Stellungnahme vorrangig adressiert:

- Für die Gesamtpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ist mit den Ergebnissen der Studien CA209-067 und CA209-069 bzw. deren Meta-Analyse ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ipilimumab gezeigt und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus (Fragestellung E). Ipilimumab stellt nach Ansicht von B-MS für diese Fragestellung die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) dar.
- Für die Teilpopulation der therapienaiven BRAF-Wildtyp (wt)-Patienten wird mit den Ergebnissen der Studien CA209-067 und CA209-069 bzw. deren Meta-Analyse ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT Ipilimumab gezeigt. Dieser Effekt ist unabhängig vom Geschlecht (Fragestellung E2).
- Das Ausmaß der unerwünschten Ereignisse (UE) ist mit den im Dossier dargelegten Ergebnissen zu den frühen Datenschnitten der Studien CA209-067 und CA209-069 einschätzbar. Daher ist die Einstufung der Aussagesicherheit für die Ableitung des Zusatznutzens als Beleg sachgerecht. Durch die ergänzend dargestellten Ergebnisse zum 24-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-069 wird diese Einschätzung unterstützt.

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 3, 3. bis 5. Absatz und Seite 9, 2. Absatz bis Seite 10, 2. Absatz und Seite 13, 2. bis 3. Absatz und Seite 60, 3. und 4. Absatz und Seite 61,</p>	<p><b>Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation</b></p> <p><b>Anmerkung 1.1: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Vergleich mit Ipilimumab (Fragestellung E)</b></p> <p>Die von B-MS im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-069 bzw. deren Meta-Analyse belegen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus gegenüber der ZVT Ipilimumab (Fragestellung E) [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Meta-Analyse Gesamtüberleben: HR = 0,63 (95 %-KI: 0,51; 0,79)</li> </ul> </li> <li>• <u>Morbidität (EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CA209-067 Morbidität – Schmerz: HR = 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,98)</li> </ul> </li> <li>• <u>Verträglichkeit – Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress))</u></li> </ul>	<p><b>Zu: „Anmerkung 1.1: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Vergleich mit Ipilimumab“</b></p> <p><u>Änderung der ursprünglich für die Nutzenbewertung bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und unter Würdigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente, ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib</p> <p>1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab</p> <p>2) Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie</p> <p>wie folgt:</p> <p>1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:</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)
Tabelle 20 und 1. Absatz und Seite 62, 2. Absatz bis Seite 63, 3. Absatz und Seite 64, Tabelle 21 und Seite 64, letzter Absatz bis Seite 65, 4. Absatz	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliches UE: Hinweis auf einen geringen größeren Schaden <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meta-Analyse Jegliches UE: HR = 1,24 (95 %-KI: 1,07; 1,45)</li> </ul> </li> <li>○ UE Grad 3-4: Beleg für einen beträchtlichen größeren Schaden <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meta-Analyse UE Grad 3-4: HR = 1,58 (95 %-KI: 1,31; 1,89)</li> </ul> </li> <li>○ Schwerwiegende UE (SUE): Beleg für einen erheblichen größeren Schaden <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meta-Analyse Schwerwiegende UE (SUE): HR = 1,66 (95 %-KI: 1,73; 2,01)</li> </ul> </li> <li>○ Therapieabbruch wegen UE: Beleg für einen erheblichen größeren Schaden <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CA209-067 Therapieabbruch wegen UE: HR = 2,11 (95 %-KI: 1,58; 2,82)</li> <li>▪ CA209-069 Therapieabbruch wegen UE: HR = 4,53 (95 %-KI: 1,78; 11,50)</li> </ul> </li> <li>● <u>Verträglichkeit – Hauptanalyse 2 (Auswertung ohne Erfas-</u></li> </ul>	<p>Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib</p> <p>1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Nivolumab oder Pembrolizumab</p> <p>2) Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie</p> <p>Die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie trägt den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht vorbehandelten Melanoms Rechnung. <i>(siehe Seite 3 der TG)</i></p> <p><u>Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten-</u> <u>gruppe 1b auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die Zweitlinientherapie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf nicht vorbehandelte Patienten erweitert. In der Erstlinientherapie von Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor konnte für Ipilimumab vom G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin festgestellt werden (Beschluss vom 5. Juni 2014), da vom pharmazeutischen Unter-</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>und Seite 78, 6. Absatz und Seite 79, 3. Absatz bis 5. Absatz</p>	<p><u>sung des Progresses der Grunderkrankung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliches UE: Hinweis auf einen geringen größeren Schaden <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meta-Analyse Jegliches UE: HR = 1,22 (95 %-KI: 1,05; 1,42)</li> </ul> </li> <li>○ UE Grad 3-4: Beleg für einen erheblichen größeren Schaden <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meta-Analyse UE Grad 3-4: HR = 1,63 (95 %-KI: 1,36; 1,95)</li> </ul> </li> <li>○ Schwerwiegende UE (SUE): Beleg für einen erheblichen größeren Schaden <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meta-Analyse Schwerwiegende UE (SUE): HR = 1,73 (95 %-KI: 1,44; 2,09)</li> </ul> </li> <li>○ Therapieabbruch wegen UE: Beleg für einen erheblichen größeren Schaden <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meta-Analyse Therapieabbruch wegen UE: HR = 2,85 (95 %-KI: 1,83; 4,46)</li> </ul> </li> </ul> <p>In Bezug auf Therapieabbrüche ist beachtenswert, dass Patienten auch nach Abbruch der Therapie ein Ansprechen zeigen können</p>	<p>nehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Dem Wirkstoff Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber Dacarbazin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen (Beschluss vom 7. Januar 2016).</p> <p>Mit Pembrolizumab steht eine weitere in der Versorgung noch neue immun-therapeutische Behandlungsoption zur Verfügung. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden.</p> <p>Nivolumab und Pembrolizumab stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall für gerechtfertigt, Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor festzulegen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind Dacarbazin und Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht (mehr) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. <i>(siehe Seite 6-7 der TG)</i></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens und im Stellungnahmeverfahren Daten der 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>und damit von der Therapie profitieren [2]. Für die Saldierung des erheblichen Zusatznutzens beim Gesamtüberleben und des erheblichen Schadens bei der Verträglichkeit ist zum einen der Zusatznutzen für den Endpunkt Schmerz zu beachten. Es ist zudem hervorzuheben, dass sich die Lebensqualität durch die vermehrten UE gegenüber Ipilimumab nicht verschlechtert. Begründet durch die zunehmende Erfahrung im Einsatz von immunonkologischen Arzneimitteln wie Ipilimumab und Nivolumab konnten die mit dem Paul Ehrlich-Institut abgestimmten Behandlungsalgorithmen zum Umgang mit UE inzwischen etabliert werden. Bis auf die endokrinen UE, die mit Hormonsubstitution behandelbar sind, sind die UE zudem in der Regel reversibel. Detailliert beschrieben ist die Einordnung von und der Umgang mit UE in Modul 4 E, S.759f [1].</p> <p>Das IQWiG sieht die Fragestellung E als nicht relevant für die Nutzenbewertung an. Eine differenzierte Betrachtung der Patientengruppe nach BRAF-V600-Mutationsstatus und Vorbehandlung, so wie in der ZVT des G-BA vorgegeben, sei durch die Betrachtung des gesamten Anwendungsgebietes (Patienten mit fortgeschrittenem Melanom) nicht möglich (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.65) [3].</p> <p>Ipilimumab als alleinige ZVT für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus ergibt sich nach Ansicht von B-MS anhand des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse unter Einbezug der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien. So wird in</p>	<p>dien CA209-067 und CA209-069 vor.</p> <p>Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie. Teilnehmen konnten nicht vorbehandelte Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-wildtyp oder BRAF-V600-mutierten Melanom. Diese wurden im Verhältnis 1:1:1 in einen Nivolumab plus Ipilimumab-Arm, einen Ipilimumab-Arm und einen Nivolumab-Arm randomisiert.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung nur diejenigen Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor relevant, die mit Nivolumab oder mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens zur Studie CA209-067 lediglich die Ergebnisse des Vergleichs von Ipilimumab versus Nivolumab plus Ipilimumab vor. Ipilimumab stellt jedoch auf Basis der vorliegenden Evidenz keine zweckmäßige Therapieoption mehr dar.</p> <p>Daten zu nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor, die mit Nivolumab behandelt wurden, liegen dem G-BA nicht vor.</p> <p>Bei der Studie CA209-069 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab oder einer Behandlung mit Ipilimumab randomisiert zugeteilt.</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 Konsultationsfassung der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ mit Stand April 2016 eine Therapie mit einem PD-1-Inhibitor allein oder in Kombination mit einem CTLA-4-Inhibitor unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus empfohlen [4, 5]. Laut IQWiG werde allerdings in der inzwischen gültigen Version der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten (mut) Tumor eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1-Monotherapie oder PD-1 + CTLA-4-Antikörpertherapie) empfohlen (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.62) [3]. Weiterhin wurde im Dossier dargestellt, dass in der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [6] Immunonkologika unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus sowie dem Vorbehandlungsstatus und in der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie [7] nicht regelhaft BRAF-Inhibitoren als primäre Option für Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor empfohlen werden [4]. Laut IQWiG werde allerdings in der ESMO-Leitlinie sowie in der NCCN-Leitlinie für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor, ggf. in Kombination mit einem MEK-Inhibitor empfohlen (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.62-63) [3].</p> <p>Das IQWiG betrachtet in Folge den Zusatznutzen gesondert für jede Fragestellung entsprechend der Aufteilung des Anwendungsgebietes durch den G-BA in therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor im Vergleich mit Vemurafenib als ZVT (Fragestellung E1), therapienaive Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp (wt) Tu-</p>	<p>Die Studie CA209-069 ist nicht geeignet einen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßiger Vergleichstherapie nachzuweisen.</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor ist der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt wurden, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.</p> <p><i>(siehe Seite 7-8 der TG)</i></p> <p><u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie CA209-067 vergleicht in drei Behandlungsarmen eine Ipilimumab Monotherapie mit einer Nivolumab Monotherapie und einer Kombinationstherapie, bestehend aus Nivolumab und Ipilimumab.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden im Dossier jedoch nur Daten zum Vergleich der neu zugelassenen Kombinationstherapie mit der Ipilimumab Monotherapie vorgelegt, die allerdings nicht mehr von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.</p> <p>Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage und der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet und unter dem Aspekt der Versorgungsrelevanz ist die Bewertung des direkten Vergleiches der Nivolumab Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab auf Basis der Studie CA209-067</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>mor im Vergleich mit Ipilimumab als ZVT (Fragestellung E2) und vorbehandelte Patienten mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie als ZVT (Fragestellung E3) (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.62-63, S.79) [3].</p> <p>Dieses Vorgehen ist aus Sicht von B-MS nicht sachgerecht. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt:</p> <p>Der Wirkmechanismus von Immunonkologika wie Nivolumab und Ipilimumab ist unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus [8-13]. In den Zulassungsstudien CA209-067 und CA209-069 zeigt sich zudem kein Unterschied in der Effektivität in Abhängigkeit vom BRAF-V600-Mutationsstatus [1, 14-19]. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat aus diesem Grund von der EMA auch eine Zulassung unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus erhalten [8, 19]. Ebenso sind sowohl Nivolumab als auch Ipilimumab für die Monotherapie unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus zugelassen [8, 11].</p> <p>Sowohl in der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ als auch in der inzwischen gültigen S3-Leitlinie werden PD-1-Inhibitoren (<i>hier: Nivolumab</i>) alleine oder in Kombination mit</p>	<p>geboten.</p> <p>Zur Versorgungsrelevanz führt die EMA im aktuellen EPAR aus, dass der klinische Nutzen der Kombinationstherapie bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expressionsstatus &gt;1% gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab kritisch zu sehen ist.</p> <p>(siehe Seite 8 der TG)</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>einem CTLA-4-Inhibitor (<i>hier: Ipilimumab</i>) für Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor sowie für Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor empfohlen [5, 20]. An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Ausführungen des IQWiG zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie nicht zutreffend sind, da die Empfehlungen für Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor sich zwischen den beiden Versionen <u>nicht</u> geändert haben [5, 20]. Im Dossier wurde nicht dargestellt, dass ausschließlich die Therapie mit Immunonkologika für Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor empfohlen sei, sondern vielmehr dass diese unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus empfohlen sei. Im Zuge dessen sei weiterhin darauf hingewiesen, dass die in Modul 3 E dargestellten Angaben zu den Empfehlungen der ESMO- und NCCN-Leitlinie die Empfehlungen zutreffend wiedergeben (s.o.) [4, 6, 7]. In der inzwischen vorliegenden Version 3.2016 der NCCN-Leitlinie werden Checkpoint-Inhibitoren ebenso wie in der in Modul 3 E zitierten Version 2.2016 unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus empfohlen. Die BRAF-Inhibitoren werden weiterhin für Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor bevorzugt dann empfohlen, wenn ein schnelles klinisches Ansprechen erforderlich ist [7, 21].</p> <p>Aufgrund dieser Gesichtspunkte ist es unseres Erachtens für die Bewertung des Zusatznutzens von Immunonkologika folglich nicht sachgerecht, die Patientenpopulation nach BRAF-V600-Mutationsstatus oder dem Vorbehandlungsstatus aufzuteilen und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegen die jeweilig vom G-BA bestimmte ZVT gesondert zu vergleichen. Eine Betrachtung aller Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in der Fragestel-</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>lung E stellt mithin aus unserer Sicht die richtige Vorgehensweise dar.</p> <p>Um die ZVT für diese Fragestellung zu bestimmen, hat B-MS die Kriterien des G-BA analog G-BA Verfahrensordnung § 6 des 5. Kapitels zur Herleitung der ZVT herangezogen [22]. Wie in Modul 3 E ausgeführt, erfüllt Ipilimumab diese Kriterien durchweg. Zudem hat sich Ipilimumab über die letzten Jahre in der klinischen Anwendung etabliert. Somit ist Ipilimumab nach Ansicht von B-MS die ZVT für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus (Modul 3 E, Abschnitt 3.1.2, S.12ff) [4].</p> <p>Die zum Subgruppenmerkmal „BRAF Status“ im Dossier dargestellten Ergebnisse der Subgruppenanalysen bzw. der Meta-Analyse von Subgruppen der Studien CA209-067 und CA209-069, in die sowohl therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mut Tumor eingeschlossen waren, bestätigen die BRAF-unabhängige Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Es zeigten sich allenfalls vereinzelt Hinweise auf / Belege für eine Effektmodifikation, die allerdings nicht konsistent über die zugehörigen Endpunkte auftraten [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hervorzuheben ist, dass sich für das Gesamtüberleben und</li> </ul>	

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 UE in der Meta-Analyse keine Hinweise auf / Belege für eine Effektmodifikation zeigten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den Themenkomplex Morbidität/Lebensqualität zeigten sich in der Studie CA209-067 nur in einzelnen Skalen Hinweise auf / Belege für eine Effektmodifikation.</li> <li>• Für die Studie CA209-069 wurden für die Endpunkte Morbidität und Lebensqualität aufgrund des Berücksichtigungsanteils &lt; 70 % keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</li> </ul> <p>Daher kann der beträchtliche Zusatznutzen gegenüber Ipilimumab für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor (Fragestellung E1) und mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung E2) mit den Ergebnissen der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Fragestellung E) dargelegt werden. Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zur Fragestellung E2, die insgesamt konsistent zur Fragestellung E sind, untermauern diese Übertragung zusätzlich [1].</p> <p>Die EMA hat die Zulassung der Kombinationstherapie unabhängig vom Vorbehandlungsstatus erteilt. Der Wirkmechanismus von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zeigt sich unabhängig vom Vorbehandlungsstatus. Weiterhin zeigten sich sehr deutliche Vorteile beim Gesamtüberleben für therapienaive Patienten. Aufgrund der genannten Aspekte kann eine Übertragung des Zusatznutzens von</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>Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Fragestellung E) auf (insbesondere mit Chemo- oder zielgerichteter Therapie) vorbehandelte Patienten (Fragestellung E3) erfolgen, auch wenn diese nicht in die o.g. Studien eingeschlossen waren.</p> <p>Damit ist eine vergleichbare Situation wie bei den jüngst vom G-BA bewerteten Arzneimitteln Trametinib und Cobimetinib gegeben. In diesen Fällen ist der G-BA der Extrapolation der vorliegenden Ergebnisse für nicht vorbehandelte Patienten auf Patienten mit systemischer Vortherapie durch die EMA gefolgt, und hat keine differenzierte Bewertung nach Vorbehandlungsstatus vorgenommen [23, 24].</p> <p>Die Zulässigkeit der Übertragbarkeit von Ergebnissen klinischer Studien auf Patientengruppen, die in Studien nicht vertreten sind, wird auch aktuell in der Gesetzgebung aufgegriffen. Der Referentenentwurf des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes (AM-VSG) sieht in dem neuen Absatz 5a in § 5 der Arzneimittelnutzenverordnung (AMNutzenV) vor, dass für „Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund eines Evidenztransfers ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen zuerkannt werden kann, sofern die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist“ [25]. Dieser Passus verdeutlicht, dass in Bezug auf die Anerkennung der Übertragung von Ergebnissen klinischer Studien auf in diesen nicht eingeschlos-</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>sene Patientengruppen oder Teilindikationen, und die sich daraus ergebende Ableitung des Zusatznutzens, Handlungsbedarf besteht.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab und Ipilimumab sowie der aktuellen Empfehlungen einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus, ist die vom G-BA vorgenommene Aufteilung der Patientenpopulation in therapienaive BRAFmut-Patienten (Fragestellung E1), therapienaive BRAFwt-Patienten (Fragestellung E2) und vorbehandelte Patienten (Fragestellung E3) nicht sachgerecht. B-MS belegt daher mit den Ergebnissen der Studien CA209-067 und CA209-069 bzw. deren Meta-Analyse einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom gegenüber der ZVT Ipilimumab (Fragestellung E). Ipilimumab stellt nach Ansicht von B-MS gemäß der Kriterien der VerFO des G-BA die geeignete ZVT für diese Fragestellung dar.</p> <p>Der für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Fragestellung E) belegte beträchtliche Zusatznutzen kann auf die Teilpopulationen der therapienaiven BRAFmut-Patienten (Fragestellung E1) sowie therapienaiven BRAFwt-Patienten (Fragestellung E2) übertragen werden, da in die Studien CA209-067 und CA209-069 sowohl BRAFmut- als auch BRAFwt-Patienten eingeschlossen waren und sich für diese eine BRAF-unabhängige Wirkung zeigte. Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zu Fragestellung E2 sind insgesamt</p>	<p><b>Zu: „Fazit“</b></p> <p><u>Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe 1a auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen von Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab gegenüber Vemurafenib ist bisher nicht durch Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine direkt vergleichende Evidenz vorgelegt, die einen Vorteil dieser Wirkstoffe gegenüber einem BRAF-Inhibitor zeigt.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p> <p><i>(siehe Ausführungen zu „Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Vergleich mit Ipilimumab“)</i></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konsistent zu den Ergebnissen der Fragestellung E und bestätigen somit die Übertragbarkeit des beträchtlichen Zusatznutzens.</p> <p>Aufgrund der Zulassung der Kombinationstherapie unabhängig vom Vorbehandlungsstatus, dem vom Vorbehandlungsstatus unabhängigen Wirkmechanismus von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und der sehr deutlichen Vorteile beim Gesamtüberleben für therapienaive Patienten kann eine Übertragung des Zusatznutzens von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Fragestellung E) auf vorbehandelte Patienten (Fragestellung E3) erfolgen.</p>	
Seite 6, 3. Absatz und Seite 9, letzter Absatz bis Seite 10, 1. Absatz und Seite	<p><b>Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation</b></p> <p><b>Anmerkung 1.2: Aufteilung der Population nach Geschlecht</b></p> <p>B-MS hat auf Basis der Meta-Analyse der Studien CA209-067 und CA209-069 beim Gesamtüberleben einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Fragestellung E) unabhängig vom Geschlecht belegt. Die Meta-Analyse o.g. Studien zeigte für die Teilpopulation der therapienaiven BRAF-V600-wt Patienten (Fragestellung E2) konsistente Ergebnisse.</p> <p>Das IQWiG nimmt jedoch für die aus seiner Sicht für die Ableitung des Zusatznutzens relevante Teilpopulation der therapienaiven BRAF-V600-wt Patienten (Fragestellung E2) aufgrund eines Hinweises auf eine Effektmodifikation in der Meta-Analyse der Subgruppen beim Gesamtüberleben eine Aufteilung der Patientenpopu-</p>	<p><b>Zu: „Anmerkung 1.2: Aufteilung der Population nach Geschlecht“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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>11, Tabelle 3 und Seite 38, letzter Absatz bis Seite 39, 1. Absatz und Seite 43, Tabelle 17 und Seite 45, letzter Absatz bis Seite 46, 2. Absatz</p>	<p>lation nach Geschlecht vor. Das IQWiG stuft das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben bei Männern als erheblich und bei Frauen als nicht quantifizierbar ein. Laut IQWiG sei der Zusatznutzen für Frauen nicht grundsätzlich infrage zu stellen, da nur ein Hinweis auf und kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliege. Aufgrund des numerischen und nicht statistisch signifikanten Vorteils sei der Zusatznutzen aber mit größerer Unsicherheit behaftet, weswegen die Aussagesicherheit von Beleg auf Hinweis herabgestuft werde. In der Gesamtschau ergebe sich aufgrund negativer Effekte in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen laut IQWiG für Männer ein beträchtlicher und für Frauen ein nicht quantifizierbarer (maximal beträchtlicher) Zusatznutzen. Nicht quantifizierbar sei das Ausmaß für Frauen, da das Ausmaß weder anhand des Gesamtschätzers der Studie noch anhand des Effektschätzers der Subgruppe eindeutig bestimmt werden könne (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.9f, S.45-46) [3].</p> <p>Dieses Vorgehen ist aus Sicht von B-MS nicht sachgerecht. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt:</p> <p>In der Meta-Analyse der Subgruppen beim Gesamtüberleben liegt lediglich ein Hinweis auf und kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Geschlecht vor (Interaktions-p-Wert: <math>p = 0,1057</math>). B-MS begrüßt, dass das IQWiG diese Unterscheidung zwischen Beleg für und Hinweis auf eine Effektmodifikation ebenfalls anerkennt und daher den Zusatznutzen für Frauen nicht</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>und Seite 49, 1. Absatz</p> <p>und Seite 50, Tabelle 18</p> <p>und Seite 55, Tabelle 19</p> <p>und Seite 56, 1. Absatz bis Seite 57, 1. Absatz</p> <p>und Seite</p>	<p>grundsätzlich infrage stellt. Allerdings merkt B-MS an, dass die Effektschätzer der Subgruppenkategorien gleichgerichtet waren und sich konsistent zur Gesamtpopulation zeigten, weswegen eine alleinige Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation nach Ansicht von B-MS das richtige Vorgehen darstellt. Zum anderen ist hervorzuheben, dass es keine gesicherte (patho)physiologische Rationale gibt, die eine Aufteilung der Population nach Geschlecht – insbesondere zum Nachteil der Frauen – rechtfertigt [26]. Es liegt somit keine belastbare Evidenz für einen geschlechterspezifischen Unterschied vor, die das Vorgehen des IQWiG begründet.</p> <p>Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden im Indikationsgebiet bereits u.a. bei Cobimetinib thematisiert [27]. Auch hier konnte keine Rationale für einen Gendereffekt angeführt werden. Folgerichtig hat der G-BA auf eine geschlechtsspezifische Aufteilung des Zusatznutzens verzichtet.</p> <p>Daher sieht B-MS die getrennte Ableitung des Zusatznutzens für Männer und Frauen als nicht sachgerecht an und erachtet die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens für das Gesamtüberleben unabhängig vom Geschlecht als richtige Vorgehensweise.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Da für die Teilpopulation der therapienaiven BRAF-V600-wt Patienten (Fragestellung E2) in der Meta-Analyse der Subgruppen beim</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, 5. Absatz	Gesamtüberleben lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Geschlecht vorliegt, die Effektschätzer gleichgerichtet und konsistent zur Gesamtpopulation sind und es zudem keine gesicherte (patho)physiologische Rationale für eine Aufteilung der Population nach dem Geschlecht gibt, ist diese nach Ansicht von B-MS nicht sachgerecht. Der Zusatznutzen ist für die Gesamtpopulation unabhängig vom Geschlecht abzuleiten und ist für das Gesamtüberleben vom Ausmaß erheblich und in der Gesamtschau vom Ausmaß beträchtlich.	
	<p><b>Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation: Zusammenfassung und vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab und Ipilimumab sowie der aktuellen Empfehlungen einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus, ist die vom G-BA vorgenommene Aufteilung der Patientenpopulation nach Ansicht von B-MS nicht sachgerecht. Zudem ist eine Aufteilung der Population nach dem Geschlecht für die Teilpopulation der therapienaiven BRAF-V600-wt Patienten (Fragestellung E2) nach Ansicht von B-MS nicht adäquat, da in der Meta-Analyse der Subgruppen beim Gesamtüberleben lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Geschlecht vorliegt, die Effektschätzer gleichgerichtet und konsistent zur Gesamtpopulation sind und es darüber hinaus keine gesicherte (patho)physiologische Rationale gibt.</p> <p>Der Zusatznutzen ist somit für Patienten mit fortgeschrittenem Me-</p>	<p><b>Zu: „Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation: Zusammenfassung und vorgeschlagene Änderung“</b></p> <p>Siehe detaillierte Ausführungen zu den entsprechenden Anmerkung 1.1 und 1.2.</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)
	lanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus abzuleiten (Fragestellung E). In der Gesamtschau ergibt sich aus den Ergebnissen der Studien CA209-067 und CA209-069 bzw. deren Meta-Analyse ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die aus Sicht des IQWiG relevante Teilpopulation der therapienaiven BRAF-V600-wt Patienten (Fragestellung E2) ist der Zusatznutzen unabhängig vom Geschlecht abzuleiten. In der Gesamtschau ergibt sich auch für diese Teilpopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Seite 5, 3. und 4. Absatz  und Seite 9, 3. Absatz bis Seite 10, 1. Absatz  und Seite 21, 1. bis 4.	<p><b>Ausmaß der unerwünschten Ereignisse (UE)</b></p> <p>B-MS legt im Dossier mit den Ergebnissen zu den UE für den 9-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 sowie für den 6-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-069 bzw. der Meta-Analyse der genannten Studien valide Daten vor, die eine Bewertung des Ausmaßes der UE zulassen.</p> <p>Das IQWiG sieht das wahre Ausmaß der UE allerdings als unklar an, da ausschließlich Daten zu den frühen Datenschnitten vorgelegt worden seien und nicht zu den späteren Datenschnitten (18 Monate für die Studie CA209-067; 24 Monate für die Studie CA209-069), auf denen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben beruhen. Laut IQWiG sei es nicht nachvollziehbar, dass die Ergebnisse zu den späteren Datenschnitten nicht im Dossier dargestellt worden seien, obwohl die Ergebnisse weiter erhoben wurden (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.9) [3]. Das IQWiG stuft die Aussagesicherheit wegen der Unsicherheit durch die fehlenden Daten zu UE zu</p>	<p><b>Zu: „Ausmaß der unerwünschten Ereignisse (UE)“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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>Absatz und Seite 22, Tabelle 8</p> <p>und Seite 31, Tabelle 12</p> <p>und Seite 31, letzter Absatz bis Seite 32, 1. Absatz</p> <p>und Seite 56, 1. Absatz bis</p>	<p>den Datenschnitten, die für die Effekte für das Gesamtüberleben herangezogen werden, herab. Da das IQWiG Männer und Frauen getrennt betrachtet, führt das für Männer zu einer Herabstufung von einem Beleg auf einen Hinweis und für Frauen von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.9-10) [3].</p> <p>Dieses Vorgehen ist aus Sicht von B-MS nicht angemessen. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt:</p> <p>Wie oben ausgeführt, ist nach Ansicht von B-MS die Aufteilung der Population nach Geschlecht nicht sachgerecht, weswegen die folgenden Aussagen zur Aussagesicherheit und die Einstufung der Aussagesicherheit unabhängig vom Geschlecht gelten.</p> <p>Auch wenn bei der immunonkologischen Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vereinzelt sehr spät auftretende Nebenwirkungen möglich sind (&gt; 1 Jahr), so finden sich doch mit Abstand die meisten UE in den ersten 3 bis 6 Monaten nach Therapiebeginn. Die entsprechenden Ergebnisse zu den UE sind im Dossier dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.6 und 4.3.1.3.3.1.6 in Modul 4 E [1]). Somit sind die UE adäquat abgebildet und die dargestellten Ergebnisse lassen eine hinreichend sichere Einschätzung des Ausmaßes der UE 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)
Seite 57, 1. Absatz	<p>Ergänzend legt B-MS Ergebnisse zur Studie CA209-069 für den späteren Datenschnitt nach 24 Monaten vor, um die vom IQWiG benannte Unsicherheit zum Ausmaß der UE auszuräumen. Für die Studie CA209-067 existiert keine Auswertung der UE für den späteren Datenschnitt nach 18 Monaten. Dieser Datenschnitt fand nur aufgrund einer Anforderung durch die EMA statt. Da zu dem Zeitpunkt aber kein offizieller Datenbankschluss erfolgt ist und ausschließlich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben von der EMA angefordert waren, wurden lediglich die Daten zum Gesamtüberleben ausgewertet. Daher können für diesen späteren Datenschnitt keine Ergebnisse zu den UE zur Studie CA209-067 vorgelegt werden.</p> <p>Um das gesamte Bild der UE für den 24-Monats-Datenschnitt zur Studie CA209-069 darzustellen, werden – analog zur Darstellung im Dossier – die Ergebnisse der Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress); UE bis 30 Tage nach Behandlungsende) und Hauptanalyse 2 (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende)) für die Fragestellung E (Patienten mit fortgeschrittenem Melanom) sowie für die Fragestellung E2 (therapienaive BRAF-V600-wt Patienten) inkl. Subgruppenanalysen vorgelegt. Für die Bewertung dieser Subgruppenanalysen gelten die Ausführungen im Dossier zur Interpretation von Subgruppenanalysen entsprechend (siehe v.a. Modul 4 E, S.88f) [1].</p> <p>Die Anzahl der Patienten mit UE nach 6 Monaten gegenüber</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>24 Monaten sind für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Fragestellung E) in Tabelle 1 und für therapienaive BRAFwt-Patienten (Fragestellung E2) in Tabelle 2 gezeigt. So sind es nach 24 Monaten maximal 4 Patienten mit UE mehr als nach 6 Monaten (Fragestellung E: UE Grad 3-4 im Nivolumab+Ipilimumab-Arm, Tabelle 1). Hervorzuheben ist aber, dass sich sowohl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm als auch im Ipilimumab-Arm die Anzahl der Patienten mit UE in geringerem Ausmaß und für einige UE-Kategorien sogar gar nicht unterscheidet (Tabelle 1, Tabelle 2). Die frühen Datenschnitte nach 6 (CA209-069) bzw. 9 Monaten (CA209-067) umfassen folglich den Zeitraum, in dem nahezu für alle Patienten ein UE der jeweiligen Kategorie unter der Therapie auftritt.</p> <p>Die Ergebnisse des späteren 24-Monats-Datenschnitts sind insgesamt konsistent zu den im Dossier dargestellten Ergebnissen des früheren 6-Monats-Datenschnitts [1, 28]:</p> <p><b><u>Fragestellung E: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse 1:</u></b></p> <p>HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab – 6-Monats-Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE: 1,22 (95 %-KI: 0,85; 1,76), p = 0,2728</li> <li>• UE Grad 3-4: 1,96 (95 %-KI: 1,20; 3,18), p = 0,0058</li> <li>• SUE: 1,77 (95 %-KI: 1,04; 3,01), p = 0,0319</li> <li>• Therapieabbruch wegen UE: 4,53 (95 %-KI: 1,78; 11,50),</li> </ul>	

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><math>p = 0,0005</math></p> <p>HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab – 24-Monats-Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE: 1,29 (95 %-KI: 0,89; 1,86), <math>p = 0,1515</math></li> <li>• UE Grad 3-4: 1,90 (95 %-KI: 1,19; 3,04), <math>p = 0,0063</math></li> <li>• SUE: 1,62 (95 %-KI: 0,97; 2,70), <math>p = 0,0606</math></li> <li>• Therapieabbruch wegen UE: 4,52 (95 %-KI: 1,78; 11,48), <math>p = 0,0005</math></li> </ul> <p><u>Hauptanalyse 2:</u></p> <p>HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab – 6-Monats-Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE: 1,18 (95 %-KI: 0,82; 1,71), <math>p = 0,3496</math></li> <li>• UE Grad 3-4: 1,85 (95 %-KI: 1,17; 2,92), <math>p = 0,0072</math></li> <li>• SUE: 1,41 (95 %-KI: 0,89; 2,26), <math>p = 0,1441</math></li> <li>• Therapieabbruch wegen UE: 4,53 (95 %-KI: 1,78; 11,50), <math>p = 0,0005</math></li> </ul> <p>HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab – 24-Monats-Datenschnitt:</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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE: 1,25 (95 %-KI: 0,87; 1,81), p = 0,2030</li> <li>• UE Grad 3-4: 1,62 (95 %-KI: 1,05; 2,49), p = 0,0274</li> <li>• SUE: 1,30 (95 %-KI: 0,82; 2,04), p = 0,2652</li> <li>• Therapieabbruch wegen UE: 4,52 (95 %-KI: 1,78; 11,48), p = 0,0005</li> </ul> <p><b><u>Fragestellung E2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten</u></b></p> <p><u>Hauptanalyse 1:</u></p> <p>HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab – 6-Monats-Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE: 1,04 (95 %-KI: 0,69; 1,56), p = 0,8431</li> <li>• UE Grad 3-4: 2,13 (95 %-KI: 1,25; 3,64), p = 0,0045</li> <li>• SUE: 1,88 (95 %-KI: 1,03; 3,44), p = 0,0357</li> <li>• Therapieabbruch wegen UE: 6,59 (95 %-KI: 2,02; 21,54), p = 0,0003</li> </ul> <p>HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab – 24-Monats-Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE: 1,12 (95 %-KI: 0,75; 1,67), p = 0,5674</li> </ul>	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE Grad 3-4: 2,05 (95 %-KI: 1,23; 3,42), p = 0,0050</li> <li>• SUE: 1,68 (95 %-KI: 0,95; 2,97), p = 0,0730</li> <li>• Therapieabbruch wegen UE: 6,59 (95 %-KI: 2,02; 21,51), p = 0,0003</li> </ul> <p><u>Hauptanalyse 2:</u></p> <p>HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab – 6-Monats-Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE: 1,02 (95 %-KI: 0,68; 1,53), p = 0,9027</li> <li>• UE Grad 3-4: 2,15 (95 %-KI: 1,29; 3,59), p = 0,0027</li> <li>• SUE: 1,58 (95 %-KI: 0,93; 2,70), p = 0,0882</li> <li>• Therapieabbruch wegen UE: 6,59 (95 %-KI: 2,02; 21,54), p = 0,0003</li> </ul> <p>HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab – 24-Monats-Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE: 1,10 (95 %-KI: 0,74; 1,65), p = 0,6197</li> <li>• UE Grad 3-4: 1,82 (95 %-KI: 1,12; 2,93), p = 0,0134</li> <li>• SUE: 1,41 (95 %-KI: 0,84; 2,37), p = 0,1871</li> </ul>	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieabbruch wegen UE: 6,59 (95 %-KI: 2,02; 21,51), p = 0,0003</li> </ul> <p>Diese Ergebnisse sowie vor allem die sich kaum unterscheidende Anzahl der Patienten mit UE nach 6 Monaten gegenüber 24 Monaten (Tabelle 1, Tabelle 2) bestätigen eindeutig die Aussagekraft der im Dossier dargestellten Ergebnisse der frühen Datenschnitte zu den Studien CA209-067 und CA209-069 und somit die Einstufung der Aussagesicherheit als Beleg.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse zu den UE zu den frühen Datenschnitten der Studien CA209-067 und CA209-069 können zur Einschätzung des Ausmaßes der UE herangezogen werden, da der Zeitraum, in dem die meisten UE bei einer immunonkologischen Therapie auftreten, mit 6 (CA209-069) bzw. 9 Monaten (CA209-067) jeweils erfasst ist. Somit sind die UE mit den im Dossier vorgelegten Daten adäquat abgebildet. B-MS legt ergänzend Ergebnisse zu den UE des späteren 24-Monats-Datenschnitts zur Studie CA209-069 vor, um die vom IQWiG geäußerte Kritik bzgl. des unklaren Ausmaßes der UE zu berücksichtigen. Die Resultate sind konsistent zu den Ergebnissen des im Dossier dargestellten frühen Datenschnitts und bestätigen eindeutig die Aussagesicherheit zum Ausmaß der UE. Das wahre Ausmaß der UE ist einschätzbar und die Einstufung der Aussagesicherheit für die Ableitung des Zusatznutzens als Beleg sachgerecht.</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 27, 1. Absatz und Seite 72, 1. Absatz	<p><b>Angaben zu Therapieabbrechern in der Studie CA209-067</b></p> <p>Das IQWiG merkt bzgl. der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene an, dass für die relevante Teilpopulation der BRAFwt-Patienten keine Angaben zu Therapieabbrechern vorlägen und daher ähnlich starke Anteile von Abbrechern und potenziell informative Abbruchgründe wie in der Gesamtpopulation nicht auszuschließen seien (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.72) [3]. B-MS legt daher Daten zum Anteil von Therapieabbrechern und Therapieabbruchgründe für die relevante Teilpopulation der BRAFwt-Patienten vor [28].</p> <p>Die vorgelegten Daten zeigen, dass die Anteile von Therapieabbrechern und Therapieabbruchgründen für die Teilpopulation der BRAFwt-Patienten insgesamt ähnlich sind zu den Anteilen in der Gesamtpopulation [28].</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die Unsicherheit über den Anteil von Therapieabbrechern und Therapieabbruchgründe in der relevanten Teilpopulation der BRAFwt-Patienten wurde durch die vorgelegten Angaben zu Therapieabbrechern ausgeräumt.</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 83, 6. Absatz bis Seite 84, 2. Absatz und Seite 86, 7. Absatz und Seite 88, Tabelle 23</p>	<p><b>GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></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 (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.83-84) [3]. Dazu zitiert das IQWiG Patientenzahlen aus den Dossierbewertungen zu Ipilimumab [29] sowie zu Nivolumab [30] unseres Erachtens im falschen Zusammenhang.</p> <p>Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagene Änderung werden im Folgenden dargestellt:</p> <p>Laut IQWiG beläuft sich die Zielpopulation auf insgesamt ca. 2500 bis 4500 Patienten (ca. 2000 bis 3000 vorbehandelte und 500 bis 1500 therapienaive Patienten). Hierfür zitiert das IQWiG die ca. 2000 bis 3000 vorbehandelten Patienten sowie die 500 bis 1500 therapienaive Patienten aus den Dossierbewertungen zu Ipilimumab vom 13.03.2014 und zu Nivolumab vom 13.10.2015 [29, 30]. Die Gesamtzahl weicht jedoch insbesondere bei der Obergrenze erheblich von der ursprünglichen Spruchpraxis des G-BA im Beschluss zu Ipilimumab im Jahr 2012 ab [31]. Dort wurde eine Gesamtzahl</p>	<p><b>Zu: „GKV-Patienten in der Zielpopulation“</b></p> <p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, bezieht sich auf die Bestimmung der Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Pembrolizumab (Melanom) vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.</p> <p>Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der vorbehandelten Patienten von ca. 3100 angegeben, die nach damaliger Definition des Begriffs „vorbehandelt“ auch die heute als „therapienaiv“ bezeichneten Patienten umfasst. Eine Änderung der Spruchpraxis des G-BA aufgrund der geänderten Definition des Begriffs „Vorbehandlung“ zwischen dem ersten (2012) [31] und dem zweiten Beschluss zu Ipilimumab im Jahr 2014 [32], die im Folgenden näher erläutert wird, führte zu den o.g. Populationsgrößen von ca. 2000 bis 3000 vorbehandelten und 500 bis 1500 therapienaiven Patienten im zweiten Beschluss zu Ipilimumab im Jahr 2014 [32]. Die Obergrenze der vom IQWiG angegebenen Spanne für therapienaive und vorbehandelte Patienten zusammen liegt bei 4500 Patienten und somit um ca. 50 % über der im ersten Beschluss zu Ipilimumab im Jahr 2012 vom G-BA festgelegten Populationsgröße. 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 mehrerer Beschlüsse 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 [33]. Diese Zahl wurde in der Nutzenbewertung von Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 06.03.2014 unter Bezugnahme auf das erste Verfahren unverändert zugrunde gelegt [34]. Diese Zahl begründet sich „auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von</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>1382 GKV-Patienten für die Zielpopulation“ [35].</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 den Nutzenbewertungen von Dabrafenib vom 03.04.2014 sowie vom 17.03.2016, von Cobimetinib vom 02.06.2016 und von Trametinib vom 17.03.2016 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 [36-39].</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 [31]. Diese Angabe ist somit konsistent mit der auf die Gesamtpopulation extrapolierten Population entsprechend der Beschlusslage zu Vemurafenib, Dabrafenib, Cobimetinib und Trametinib.</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>Basis der dem Beschluss zugrunde liegenden Berechnung des IQWiG [40] 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 andere supportive Therapie [41]. 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 [32]. 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. 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>	

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>Demgegenüber schließt die Spannbreite der von B-MS berechneten Zielpopulation (2444 – 3282 Patienten) die Anzahl von insgesamt ca. 3100 Patienten [31] ein.</p> <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 E des Dossiers adressiert sowie ausführlich diskutiert und resultieren in den jeweiligen Spannbreiten der Anzahl therapienaiver (1508 – 1804) sowie vorbehandelter (936 – 1478) Patienten und entsprechend der Gesamtzahl [4].</p> <p>Die Kritik des IQWiG an der Aufteilung in therapienaive und vorbehandelte Patienten ist nicht nachvollziehbar; 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 Spannbreite von 1508 bis 1804 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 gro-</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>ben Schätzung ausgehend von 504 neu-diagnostizierten Patienten für das Jahr 2013 (Dossierbewertung A13-44, Ipilimumab, 13.03.2014: S. 38) [29].</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die Spannbreite der von B-MS berechneten Zielpopulation (2444 – 3282 Patienten) schließt die Anzahl von insgesamt ca. 3100 Patienten aus dem Beschluss zu Ipilimumab vom 02.08.2012 [31] ein und stellt gegenüber diesem G-BA-Beschluss aktualisierte Werte dar. Die Berechnung der Zielpopulation durch B-MS ist aufgrund der Datenlage mit Unsicherheit behaftet, die entsprechend adressiert und diskutiert wurde. Größe der Zielpopulation und Aufteilung in therapienaive und vorbehandelte Patienten sind plausibel.</p>	
Seite 86, 1. und 2. Absatz und Seite 86, letzter Absatz und Seite	<p><b>Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung</b></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die pro Jahr anfallenden Kosten plausibel seien. Das IQWiG merkt aber auch an, dass zusätzliche GKV-Kosten anfielen, die außer den Kosten, die sich aus der Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ergäben, nicht berücksichtigt seien (Dossierbewertung A16-35, Nivolumab, S.86) [3].</p> <p>Dieser Kritik kann nicht gefolgt werden. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt:</p>	<p><b>Zu: „Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung“</b></p> <p><u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>(siehe Seite 14 der TG)</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)
89, Tabelle 24	<p>Das vom IQWiG vorgeschlagene Vorgehen steht im Widerspruch zur bisherigen Spruchpraxis des G-BA. Der G-BA hat bei seinen Beschlüssen zu Vemurafenib vom 06.03.2014, zu Dabrafenib vom 03.04.2014, zu Ipilimumab vom 05.06.2014, zu Nivolumab vom 07.01.2016, zu Pembrolizumab vom 04.02.2016, zu Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) vom 17.03.2016, zu Trametinib vom 17.03.2016 sowie zu Cobimetinib vom 02.06.2016 im hier relevanten Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen malignen Melanoms keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt [23, 24, 35, 42-46].</p> <p>Der G-BA begründet diese Entscheidung wie folgt: „Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt“ [44]. Diese Begründung ist auch für die Kostendarstellung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien zutreffend.</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)
	<b>Fazit:</b> Entsprechend der bisherigen Spruchpraxis des G-BA sind die Kosten der vom IQWiG vorgeschlagenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei den Kosten der Therapie nicht zu berücksichtigen.	

## Anhang

Tabelle 1: Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach 6 Monaten und nach 24 Monaten aus CA209-069 – Fragestellung E (Patienten mit fortgeschrittenem Melanom)

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende	Patienten mit Ereignis n (%)							
	Hauptanalyse 1: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) <sup>(1)</sup>				Hauptanalyse 2: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung <sup>(2)</sup>			
	Nivo+Ipi N = 94		Ipi N = 46		Nivo+Ipi N = 94		Ipi N = 46	
	6-Monats-Datenschnitt	24-Monats-Datenschnitt	6-Monats-Datenschnitt	24-Monats-Datenschnitt	6-Monats-Datenschnitt	24-Monats-Datenschnitt	6-Monats-Datenschnitt	24-Monats-Datenschnitt
Jegliches UE	94 (100,0)	94 (100,0)	45 (97,8)	46 (100,0)	93 (98,9)	93 (98,9)	45 (97,8)	46 (100,0)
UE Grad 3-4	66 (70,2)	70 (74,5)	22 (47,8)	24 (52,2)	69 (73,4)	72 (76,6)	27 (58,7)	30 (65,2)
Schwerwiegende UE	58 (61,7)	60 (63,8)	18 (39,1)	20 (43,5)	61 (64,9)	62 (66,0)	25 (54,3)	27 (58,7)
Therapieabbruch wegen UE	40 (42,6)	41 (43,6)	5 (10,9)	5 (10,9)	40 (42,6)	41 (43,6)	5 (10,9)	5 (10,9)
6-Monats-Datenschnitt: 04.09.2014 24-Monats-Datenschnitt: 25.02.2016  Ipi = Ipilimumab; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis  UE bis 30 Tage nach Behandlungsende. UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).								

Quelle: Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66 in Modul 4 E [1], Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 in Anhang 4-G zu Modul 4 E [28]

Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach 6 Monaten und nach 24 Monaten aus CA209-069 – Fragestellung E2 (Therapie-naive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten)

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende	Patienten mit Ereignis n (%)							
	Hauptanalyse 1: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) <sup>(1)</sup>				Hauptanalyse 2: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung <sup>(2)</sup>			
	Nivo+Ipi N = 71		Ipi N = 37		Nivo+Ipi N = 71		Ipi N = 37	
	6-Monats-Datenschnitt	24-Monats-Datenschnitt	6-Monats-Datenschnitt	24-Monats-Datenschnitt	6-Monats-Datenschnitt	24-Monats-Datenschnitt	6-Monats-Datenschnitt	24-Monats-Datenschnitt
Jegliches UE	71 (100,0)	71 (100,0)	36 (97,3)	37 (100,0)	71 (100,0)	71 (100,0)	36 (97,3)	37 (100,0)
UE Grad 3-4	54 (76,1)	57 (80,3)	18 (48,6)	20 (54,1)	56 (78,9)	58 (81,7)	21 (56,8)	24 (64,9)
Schwerwiegende UE	44 (62,0)	46 (64,8)	14 (37,8)	16 (43,2)	47 (66,2)	48 (67,6)	19 (51,4)	21 (56,8)
Therapieabbruch wegen UE	32 (45,1)	32 (45,1)	3 (8,1)	3 (8,1)	32 (45,1)	32 (45,1)	3 (8,1)	3 (8,1)
6-Monats-Datenschnitt: 04.09.2014 24-Monats-Datenschnitt: 25.02.2016  Ipi = Ipilimumab; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis  UE bis 30 Tage nach Behandlungsende. UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).								

Quelle: Tabelle 4-169 und Tabelle 4-170 in Modul 4 E [1], Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 in Anhang 4-G zu Modul 4 E [28]

## Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO). Modul 4E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Stand: 07.06.2016. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07\\_Modul4E\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07_Modul4E_Nivolumab.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
2. Schadendorf D, Larkin J, Postow M, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al., editors. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma (MEL) who discontinued treatment with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) due to toxicity. Oral Presentation. 12th Congress of the European Association of Dermato-Oncology (EADO). Vienna. 2016.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 432, Stand: 12.09.2016. Köln. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab\\_D-241.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO). Modul 3E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Stand: 07.06.2016. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1532/2016-06-07\\_Modul3E\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1532/2016-06-07_Modul3E_Nivolumab.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
5. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Konsultationsfassung Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand April 2016. 2016.
6. 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:v126-32.
7. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 2.2016. 2016. Adresse: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Aufgerufen am: 05.10.2016

8. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016. 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 05.10.2016
9. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in immunology*. 2006;90:297-339.
10. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer medicine*. 2013;2(5):662-73.
11. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2016. 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 05.10.2016
12. Harris NL, Ronchese F. The role of B7 costimulation in T-cell immunity. *Immunology and cell biology*. 1999;77(4):304-11. Epub 1999/08/24.
13. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Seminars in oncology*. 2010;37(5):485-98. Epub 2010/11/16.
14. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015. Epub 2015/06/02.
15. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006-17.
16. Hodi F, Chesney J, Pavlick A, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016(16):S1470-2045.
17. Bristol-Myers Squibb. NIVOLUMAB Interim Clinical Study Report for Study CA209067 A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERSUS IPILIMUMAB MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 19.06.2015. 2015.
18. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209069; A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE BLINDED STUDY OF

NIVOLUMAB (BMS-936558) IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB VS IPILIMUMAB ALONE IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED, UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 05.12.2014. 2014.

19. European Medicines Agency. Assessment report OPDIVO; International non-proprietary name: nivolumab; 1 April 2016; EMA/CHMP/215704/2016; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2016. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500209378.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500209378.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
20. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand Juli 2016. 2016. Adresse: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>. Aufgerufen am: 05.10.2016
21. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 3.2016. 2016. Adresse: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Aufgerufen am: 05.10.2016
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 17. März 2016, in Kraft getreten am 23. August 2016. . 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1243/VerfO\\_2016-03-17\\_iK-2016-08-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1243/VerfO_2016-03-17_iK-2016-08-23.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
23. 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 - Cobimetinib. Vom 2. Juni 2016. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3803/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Cobimetinib\\_D-196\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3803/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_TrG.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
24. 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 - Trametinib. Vom 17. März 2016. . 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Trametinib\\_2015-10-01-D-183\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
25. Bundesministerium für Gesundheit. Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-

Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AM-VSG) vom 22.Juli 2016.  
2016. Adresse:  
<http://www.dietrichmonstadt.de/bundestag/gesundheitsausschuss/>.  
Aufgerufen am: 05.10.2016

26. Nosrati A, Wei ML. Sex disparities in melanoma outcomes: the role of biology. Archives of biochemistry and biophysics. 2014;563:42-50.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Cobimetinib, Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. April 2016 von 12.59 Uhr bis 14.11 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-205/2016-04-25\\_Wortprotokoll\\_end\\_Cobimetinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-205/2016-04-25_Wortprotokoll_end_Cobimetinib.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
28. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 E Anhang 4-G, Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen als Anhang zur Stellungnahme, Nivolumab (Opdivo®), Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab, Stand: 06.10.2016. 2016.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 209, Stand: 13.03.2014. Köln. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-413/2014-03-13\\_A13-44\\_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-413/2014-03-13_A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 331, Stand: 13.10.2015. Köln. 2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
31. 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 02. August 2012. 2012. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf) Aufgerufen am: 05.10.2016
32. 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 05. Juni 2014. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05\\_AM-RL-](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-)

[XII Ipilimumab nAwg 2013-12-15-D-090 BAnz.pdf](#). Aufgerufen am: 05.10.2016

33. 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. 2012. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06\\_AM-RL-XII\\_Vemurafenib\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
34. 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 06. März 2014. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06\\_AM-RL-XII\\_Vemurafenib\\_2013-09-15-D-074\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
35. 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 06. März 2014. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06\\_AM-RL-XII\\_Vemurafenib\\_2013-09-15-D-074\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_TrG.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
36. 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. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib\\_2013-10-01-D-076\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
37. 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 17. März 2016. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib-neues%20AWG\\_2015-10-01-D-182\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
38. 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 – Cobimetinib. Vom 2. Juni 2016. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Cobimetinib\\_D-196\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_BAnz.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016

39. 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 - Trametinib. Vom 17. März 2016. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Trametinib\\_2015-10-01-D-183\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
40. 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 02. August 2012. 2012. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_TrG.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 130, Stand: 07.04.2012. Köln. 2012. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014\\_Ipilimumab\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014_Ipilimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib. Vom 3. April 2014. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2758/2014-04-03\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib\\_2013-10-01-D-076\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2758/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_TrG.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
43. 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 (neues Anwendungsgebiet). Vom 5. Juni 2014. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_nAwg\\_2013-12-15-D-090\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_TrG.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
44. 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 - Nivolumab. Vom 7. Januar 2016. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_2015-07-15-D-176\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016
45. 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 - Pembrolizumab. Vom 4. Februar 2016. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_2015-08-15-D-186\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016

46. 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). Vom 17. März 2016. 2016. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib-neues%20AWG\\_2015-10-01-D-182\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf). Aufgerufen am: 05.10.2016

## 5.2 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	06.10.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) plus Ipilimumab (YERVOY®)
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®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) vom 15.10.2015 Stellung.</p> <p>Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt auch in Deutschland weiterhin an. Trotz verstärkter Früherkennungsbemühungen ist die altersstandardisierte Mortalität bislang nicht gesunken, wodurch demographisch bedingt in absoluten Zahlen ein steigendes Aufkommen fortgeschritten metastasierter Patienten zu erwarten ist.[1]</p> <p>Im metastasierten Tumorstadium betrug die durchschnittliche Überlebenszeit bis vor einigen Jahren lediglich sechs Monate im Median bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von nur 25 Prozent. Damit ist das metastasierte Melanom 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] Mit der Weiterentwicklung der Immun-Checkpoint-Blockade hin zur PD-1- bzw. PD-1-Liganden-Inhibition haben sich die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nochmals wesentlich verbessert.</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>Nivolumab und Ipilimumab sind in der jeweiligen Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms bereits länger zugelassen.</p> <p>Am 30.5.2016 erfolgte die Zulassung der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab für Patienten mit metastasiertem Melanom in Europa.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms</b></p> <p>In einer 2013 publizierten "extendierten" Phase-I-Studie wurden erste Daten zu hohen Ansprechraten unter einer Kombination von CTLA-4- und PD1-Inhibition berichtet.[6] In einer daraufhin durchgeführten doppelblind-randomisierten Phase-II-Studie (Checkmate 69) wurde die Kombination von 4 Einzeldosen Ipilimumab (3 mg/kg) mit Nivolumab (1 mg/kg) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab 3 mg/kg im Vergleich zu einer Monotherapie mit 4 Dosen Ipilimumab 3 mg/kg untersucht. Es fand sich eine Ansprechrate im Kombinationsarm von 61% für BRAF-Wildtyp sowie 52% für BRAF-V600 mutierte Fälle gegenüber 11% bzw. 10% unter Therapie mit Ipilimumab.[7]</p> <p>Kürzlich veröffentlichte Daten zum Gesamtüberleben von Patienten in der randomisierten Phase-II-Studie "Checkmate 69" zeigten Raten von 73% und 64% Gesamtüberleben nach einem bzw. zwei Jahren. Das mediane Gesamtüberleben war dementsprechend noch nicht erreicht. [8]</p> <p>Die Phase-III-Studie Checkmate-67 untersucht die Wirksamkeit von Nivolumab plus Ipilimumab sowie die Monotherapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie. In diese Studie wurden therapienaive BRAF-V600 mutierte und BRAF-Wildtyp-Patienten eingeschlossen.</p> <p>Im Ergebnis zeigte sich eine signifikant besseres Ansprechen sowie ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben im Kombinationsarm verglichen mit der Monotherapie mit Ipilimumab.[9]</p> <p>In der folgenden Tabelle sind zum Vergleich repräsentative Kenndaten zu Ansprechen und Überlebensraten unter den derzeit verfügbaren Immuntherapien für das Melanom zusammengefasst:</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Anspre- chen [%]</b>	<b>Progressions- freies ÜL [Monate]</b>	<b>Gesamt- überleben [Monate]</b>	<b>1-Jahres Überleben</b>	<b>2-Jahres Überleben</b>	
Ipilimumab (anti-CTLA4)	11 % <sup>6</sup> - 13 % <sup>1</sup> - 19 % <sup>3</sup>	2.8 <sup>1</sup> – 2.9 <sup>3</sup>	16.0 <sup>1</sup>	59 % <sup>1</sup>	43 % <sup>1</sup>	
Pembrolizu- mab (anti-PD1)	36 % <sup>1</sup> -	4.9 <sup>5</sup>	24.4 <sup>5</sup>	66 % <sup>5</sup> - 68 % <sup>1</sup>	50 % <sup>5</sup> - 55 % <sup>1</sup>	
Nivolumab (anti-PD1)	43.7 % <sup>3</sup>	6.9 <sup>3</sup>	17.3 <sup>2</sup>	63 % <sup>2</sup> - 71 % <sup>4</sup>	48 % <sup>2</sup> – 58 % <sup>4</sup>	
Nivolumab + Ipilimumab	57.6 % <sup>3</sup> - 59 % <sup>6</sup>	11.5 <sup>3</sup>	NR	73 % <sup>6</sup>	64 % <sup>6</sup>	
<sup>1</sup> Keynote 006; <sup>2</sup> CA209-003; <sup>3</sup> Checkmate 067; <sup>4</sup> Checkmate 066; <sup>5</sup> Keynote 001; <sup>6</sup> Checkmate 069; NR: Medianes Überleben noch nicht erreicht/berichtet						
Es zeigt sich ein der Tendenz eine nochmalige Verbesserung aller relevanten Parameter durch eine Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab im Vergleich zu den jeweiligen Mono-						

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapien.</p> <p>Die Kennzahlen liegen in einem Bereich, der mit dem Therapieerfolg durch den Einsatz der kombinierten zielgerichteten Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren bei BRAF-V600-mutierten Melanomen vergleichbar ist.</p> <p>Ein formaler Vergleich der Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit PD-1 Blockade liegt nicht vor, allerdings zeigt sich in der Analyse der Checkmate-67 Daten eine signifikant erniedrigte Hazardratio von 0,74 (95%-CI 0,60 - 0,92) für das progressionsfreie Überleben zugunsten der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab. [J. Wolchok; ASCO Jahrestagung, Chicago, 6.Juni 2016] In der Analyse von Subgruppen fällt auf, dass insbesondere jene Patienten von der Kombination gegenüber einer Nivolumab-Monotherapie profitieren, deren Tumorzellen den Liganden PD-L1 nicht exprimieren.[9]</p> <p>Die klinische Bedeutung der PD-L1-Expression als relevanter Marker ist derzeit unter intensiver Beforschung. Probleme in der Standardisierung des Testes sowie die fehlende prospektive Evaluation als prognostischer bzw. prädiktiver Marker lassen derzeit eine klinische Relevanz nicht klar erkennen.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Im Vergleich zu einer Therapie mit Ipilimumab haben die PD-1 Inhibitoren in der Monotherapie keine vermehrten Toxizitäten, sondern insbesondere im Hinblick auf autoimmune Nebenwirkungen ein tendenziell günstigeres Sicherheitsprofil.</p> <p>In der aktuell zugelassenen Kombination von Nivolumab und Ipilimumab finden sich vermehrt Nebenwirkungen im Bereich autoimmun vermittelter Entzündungsreaktionen verschiedener Organe, insbesondere des Darms, der Leber, der Hirnanhangsdrüse (Hypophysitis) und anderer mehr. Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 finden sich unter Kombination in 55% der Fälle verglichen mit 27% unter Ipilimumab.[9] In den meisten Fällen sind diese Nebenwirkungen sicher zu beherrschen, in manchen Fällen, wie zum Beispiel beim Auftreten einer autoimmun-</p>	<p><b>Zu: „Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms“</b></p> <p><u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage und der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet und unter dem Aspekt der Versorgungsrelevanz ist die Bewertung des direkten Vergleiches der Nivolumab Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab auf Basis der Studie CA209-067 geboten.</p> <p>Zur Versorgungsrelevanz führt die EMA im aktuellen EPAR aus, dass der klinische Nutzen der Kombinationstherapie bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expressionsstatus &gt;1% gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab kritisch zu sehen ist.</p> <p>Wesentliche Daten, die einen direkten Vergleich von Nivolumab mit der Kombinationstherapie ermöglichen würden, liegen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Beschlussfassung bereits vor.</p> <p><i>(siehe Seite 8 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nen Hypophysitis, können behandlungspflichtige Restzustände persistieren.</p> <p>Wichtig festzuhalten bleibt, dass Patienten, die ihre Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen mussten, nicht notwendig ein schlechteres Ansprechen oder ein verkürztes Überleben hatten. In einer kombinierten Analyse der Daten aus Checkmate-69 und Checkmate-67 fand sich ein tendenziell besseres progressionsfreies Überleben sowie eine höhere Ansprechrate (68,2 % versus 50,2 %) bei den Patienten, die wegen - vornehmlich immunvermittelter- Nebenwirkungen die Therapie vorzeitig beenden mussten. Als mögliche Erklärung wird eine Korrelation zwischen erwünschter antitumorale Immunität und dem auftreten anderer autoimmuner Reaktionen diskutiert. [Vortrag Dirk Schadendorf, EADO-Tagung Wien, 2.9.2016]</p>	
<p>Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer kombinierten Immuntherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab bei Patienten mit metastasiertem Melanom folgende Punkte festhalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. die Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab stellt einen nochmaligen Fortschritt in der Behandlung des metastasierten Melanoms dar</li> <li>2. Sie bietet für Patienten ohne BRAF-V600-Mutation eine Therapieoption, die der kombinierten zielgerichteten Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren in wesentlichen Teilen ebenbürtig ist</li> <li>3. Es kann aus ersten Langzeitanalysen ein stabiles Ansprechen für einen erheblichen Teil der Patienten erwartet werden. Für eine sichere Aussage zur Nachhaltigkeit des Endpunktes Gesamtüberleben ist es zum aktuellen Zeitpunkt zum Teil noch zu früh.</li> <li>4. Derzeit kann keine Aussage darüber gemacht werden, in welcher Therapiefolge die Checkpoint-Modifikation bzw. die BRAF-Inhibition bei BRAF-mutierten Patienten eingesetzt werden sollte.</li> <li>5. Zum jetzigen Zeitpunkt unklar ist die Bedeutung möglicher Biomarker für die Therapieentscheidung (PD-L1-Status des Tumors, Immunstatus des Patienten u.a.)</li> </ol>	<p><b>Zu: „Zusammenfassung“</b></p> <p><u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>Wesentliche Daten, die einen direkten Vergleich von Nivolumab mit der Kombinationstherapie ermöglichen würden, liegen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Beschlussfassung bereits vor. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der pharmazeutische Unternehmer der EMA bis zum 31. März 2017 den finalen Bericht der Studie CA209-067 einzureichen hat und dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer weitere Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten ermöglicht, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB bedeutsam sein können.</p> <p><i>(siehe Seite 8 der TG)</i></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.9, Z.6	<p><b>Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor</b></p> <p><i>"Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab nicht belegt."</i></p> <p>Dem ist inhaltlich nichts wesentliches entgegenzuhalten. Festzuhalten ist jedoch, dass die kombinierte Immuntherapie, wie oben kurz geschildert, eine der kombinierten BRAF-/MEK-Therapie ebenbürtige Alternative auch für Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom darstellt. und dass die Frage der Priorisierung bzw. Sequenz der Therapiealternativen in dieser Fragestellung völlig offen ist.</p>	<p><b>Zu: „Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor“</b></p> <p><u>Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe 1a auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen von Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab gegenüber Vemurafenib ist bisher nicht durch Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine direkt vergleichende Evidenz vorgelegt, die einen Vorteil dieser Wirkstoffe gegenüber einem BRAF-Inhibitor zeigt.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p>
S.9, Z.16f f	<p><b>Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor</b></p> <p>IGWiG:</p> <p><i>Darüber hinaus bleibt das wahre Ausmaß der Nebenwirkungen unklar, da der pU ausschließlich Daten zu den frühen Datenschnitten (9 Monate für die Studie CA209-067; 6 Monate für die</i></p>	<p><b>Zu: „Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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><i>Studie CA209-069) vorlegt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG zieht diese Betrachtung heran, um die Aussagesicherheit für die Nutzenbewertung in der Fragestellung 2 von einem Beleg auf einen Hinweis herabzustufen. Dies halten wir für nicht angebracht.</p> <p>Die schweren Nebenwirkungen treten generell relativ früh in der Behandlung auf, insbesondere während der Kombinationsphase Nivolumab plus Ipilimumab, also in den ersten drei Monaten. Daher sind die zu den angegebenen Datenschnitten erhobenen Nebenwirkungsraten robust und decken sich vollständig mit den in klinischer Praxis beobachteten.</p> <p>Wir sind der Meinung, dass die vorgenommene Herabstufung der Aussagesicherheit nicht notwendig ist.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Wir schlagen eine Bewertung vor dem Hintergrund der konsistent für zwei randomisierte Studien[7, 9] vorliegenden Ergebnisse als Kategorie "Beleg" in der Aussagesicherheit vor.</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)
S.10 Abs. 1	<p>Das IQWiG differenziert in seiner Betrachtung von Nutzen und möglichem Schadenspotential weiterhin zwischen nicht präspezifizierten Subgruppen, hier insbesondere Männern und Frauen.</p> <p>Dies erschließt sich in der Expertengruppe der ADO nicht. Es gibt keine zureichenden Beobachtungen in klinischer Praxis, dass Männer und Frauen ein signifikant unterschiedliches Maß an klinischem Nutzen (Ansprechen, Remissionsdauer) haben, noch dass es ein geschlechtsspezifisches Nebenwirkungsspektrum gibt</p> <p>Es liegen auch 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>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. Zudem ist im vorliegenden Fall keine statistische Signifikanz für einen möglichen Unterschied zwischen Männern und Frauen gegeben. Die für die Checkmate 69 Studie veröffentlichte Subgruppenanalyse zeigt vielmehr ein tendenziell besseres Ansprechen für Frauen als für Männer.[Appendix zu [7]]</p>	<p><b>Zu: „Geschlechtsabhängigen Bewertung des Zusatznutzens“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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>Es ist daher für uns nicht verständlich, das Ausmaß des Nutzens für Frauen herabzustufen.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Wir schlagen eine geschlechtsunabhängige Bewertung des Zusatznutzens vor.</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. Wolchok, J.D., et al., *Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma*. New England Journal of Medicine, 2013. 369(2): p. 122-33.
7. Postow, M.A., et al., *Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma*. New England Journal of Medicine, 2015. 372(21): p. 2006-17.
8. Hodi, F.S., et al., *Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2016.
9. Larkin, J., et al., *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2015. 373(1): p. 23-34.

### 5.3 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	6. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das Verfahren zu Nivolumab (Opdivo®) im neuen Anwendungsgebiet ist das vierte Verfahren zu immunologisch wirksamen Arzneimitteln bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Es ist das erste Verfahren zur Kombinationstherapie. 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><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></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">nicht vorbehandelt</td> <td>BRAF V600 Mutation</td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">BRAF V600 Wildtyp</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Beleg</td> <td>Männer</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td colspan="2">vorbehandelt</td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>							G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nicht vorbehandelt	BRAF V600 Mutation	beträchtlich	Beleg		nicht belegt	-	BRAF V600 Wildtyp	beträchtlich	Beleg	Männer	beträchtlich	Hinweis	Frauen	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	vorbehandelt		beträchtlich	Beleg		nicht belegt	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																																							
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																																					
nicht vorbehandelt	BRAF V600 Mutation	beträchtlich	Beleg		nicht belegt	-																																					
	BRAF V600 Wildtyp	beträchtlich	Beleg	Männer	beträchtlich	Hinweis																																					
				Frauen	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																																					
vorbehandelt		beträchtlich	Beleg		nicht belegt	-																																					

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung sind die dreiarmlige Studie CA209-067 zum Vergleich von Ipilimumab vs Ipilimumab+Nivolumab vs Nivolumab und die zweiarmlige Studie CA209-069 zum Vergleich Ipilimumab vs Ipilimumab+Nivolumab.</li> <li>• Die vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen nicht mehr den aktuellen Leitlinien und auch nicht den bisherigen Festlegungen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.</li> <li>• Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp ist ein Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab sinnvoll. Nivolumab war der dritte Arm der Zulassungsstudie CA209-067. Diese Daten stehen für eine frühe Nutzenbewertung zur Verfügung. Die Unterwertigkeit des Ipilimumab-Arms spiegelt sich auch darin, dass 29% der Patienten als Folgetherapie Pembrolizumab erhielten, gegenüber nur 3,5% im Ipilimumab+Nivolumab-Arm. Auch diese Ungleichgewichtigkeit macht eine verlässliche, vergleichende Auswertung der Gesamtüberlebenszeit sehr schwierig.</li> <li>• Bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist entweder ein Vergleich mit einer Immuntherapie oder mit einer BRAF-MEK-Kombination sinnvoll. Daten zur Immuntherapie bei Patienten mit BRAF V600-Mutation liegen in den Zulassungsstudien vor.</li> <li>• Der IQWiG-Bericht identifiziert zusätzlich eine geschlechtsspezifische Effektmodifikation, identisch zum vorherigen Verfahren von Nivolumab vs Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom. Diese Subgruppenbildung ist methodisch getriggert. Es fehlt die biologische Rationale, auch im Vergleich mit anderen Indikationen für Nivolumab.</li> </ul> <p>Ipilimumab+Nivolumab ist eine hochwirksame, aber auch mit schweren Nebenwirkungen belastete Kombination. Das jetzige Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist nicht geeignet, den Zusatznutzen angemessen zu erfassen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2016 werden 25.500 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 67 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 war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente 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 Wirkprinzipien mit jeweils mehreren Arzneimitteln zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gezielte Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> <li>o Dabrafenib ± Trametinib</li> <li>o Vemurafenib ± Cobimetinib</li> </ul> </li> <li>- Immunologischer Checkpoint-Modulator <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ipilimumab</li> <li>o Nivolumab</li> <li>o Pembrolizumab</li> </ul> </li> </ul> <p><b>3. Stand des Wissens</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>Die Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom hat sich durch die Verfügbarkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren und durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern zur immunologischen Checkpoint-Modulation grundlegend geändert [2]. Die Antikörper greifen gezielt in die natürliche Regulation des Immunsystems ein. Sie binden an Moleküle der zellulären Interaktion und 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 war der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Anti-PD-1 Antikörper, es folgte Pembrolizumab. Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / J</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLR<sup>6</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Robert, 2011 [3]</td> <td></td> <td>Dacarbazin</td> <td>Dacarbazin + ipilimumab 10mg/kg</td> <td>502</td> <td>10,3 vs 15,2<sup>7</sup> n. s.</td> <td>0,76 p = 0,006</td> <td>9,1 vs 11,2 0,72 p &lt; 0,001</td> <td>36,3 vs 47,3<sup>8</sup> p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>Larkin, 2015 [4]</td> <td></td> <td>Ipilimumab 3mg/kg KG</td> <td>Nivolumab</td> <td>631</td> <td>19,0 vs 43,7 p &lt; 0,001</td> <td>2,9 vs 6,9 0,57 p &lt; 0,001</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / J	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLR <sup>6</sup>	Robert, 2011 [3]		Dacarbazin	Dacarbazin + ipilimumab 10mg/kg	502	10,3 vs 15,2 <sup>7</sup> n. s.	0,76 p = 0,006	9,1 vs 11,2 0,72 p < 0,001	36,3 vs 47,3 <sup>8</sup> p < 0,001	Larkin, 2015 [4]		Ipilimumab 3mg/kg KG	Nivolumab	631	19,0 vs 43,7 p < 0,001	2,9 vs 6,9 0,57 p < 0,001			
Erstautor / J	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLR <sup>6</sup>																				
Robert, 2011 [3]		Dacarbazin	Dacarbazin + ipilimumab 10mg/kg	502	10,3 vs 15,2 <sup>7</sup> n. s.	0,76 p = 0,006	9,1 vs 11,2 0,72 p < 0,001	36,3 vs 47,3 <sup>8</sup> p < 0,001																				
Larkin, 2015 [4]		Ipilimumab 3mg/kg KG	Nivolumab	631	19,0 vs 43,7 p < 0,001	2,9 vs 6,9 0,57 p < 0,001																						

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Larkin, 2014 [4]	Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	629	19,0 vs 57,6 p < 0,001	2,9 vs 11,5 0,41 p < 0,0001	19,9 vs n.e. <sup>11</sup> 0,61 p < 0,0001	54,1 vs 67,7 <sup>9</sup>	
Larkin, 2015 [4]	Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab	630	43,7 vs 57,6	6,9 vs 11,5 0,74 p < 0,05			
Hodi, 2016 [5]	Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	142	28,5 vs 55,8 p < 0,0001	3,0 vs n.e. 0,36 p < 0,0001	n.e. vs n.e. <sup>11</sup> 0,74 p = 0,26	53,6 vs 63,8 <sup>10</sup>	
Robert, 2015 [6]	Ipilimumab	Pembrolizumab alle 4 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 [6]	Ipilimumab	Pembrolizumab alle 4 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	

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> ÜLR – Überlebensrate, in %; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>8</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; <sup>9</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 18 Monaten, in %; <sup>10</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 24 Monaten, in %; <sup>11</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Für nicht-vorbehandelte Patienten mit Nachweis einer BRAF V600-Mutation wurde Vemurafenib, für Patienten mit BRAF-Wildtyp wurde Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Diese Festlegungen entsprechen nicht mehr den aktuellen Leitlinien [2], siehe Tabelle 3.</p> <p><b>Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <table border="1" data-bbox="344 1026 1088 1377"> <thead> <tr> <th colspan="2">Subgruppen</th> <th>Festlegung G-BA</th> <th>Vorschlag DGHO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nicht vorbehandelt</td> <td>BRAF V600 Mutation</td> <td>Vemurafenib</td> <td>BRAF Inhibitor <u>oder</u> BRAF + MEK Inhibitor <u>oder</u> Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab <u>oder</u> Pembrolizumab</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppen		Festlegung G-BA	Vorschlag DGHO	nicht vorbehandelt	BRAF V600 Mutation	Vemurafenib	BRAF Inhibitor <u>oder</u> BRAF + MEK Inhibitor <u>oder</u> Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab <u>oder</u> Pembrolizumab	<p><b>Zu: „4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie“</b></p> <p><u>Änderung der ursprünglich für die Nutzenbewertung bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und unter Würdigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente, ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib</p> <p>1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab</p> <p>2) Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der</p>
Subgruppen		Festlegung G-BA	Vorschlag DGHO							
nicht vorbehandelt	BRAF V600 Mutation	Vemurafenib	BRAF Inhibitor <u>oder</u> BRAF + MEK Inhibitor <u>oder</u> Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab <u>oder</u> Pembrolizumab							

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="349 528 1093 756"> <tr> <td data-bbox="349 528 479 667"></td> <td data-bbox="479 528 609 667">BRAF V600 Wildtyp</td> <td data-bbox="609 528 801 667">Ipilimumab</td> <td data-bbox="801 528 1093 667">Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab <u>oder</u> Pembrolizumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 667 479 756">Vorbehandelt</td> <td colspan="2" data-bbox="609 667 801 756">patientenin- dividuell</td> <td data-bbox="801 667 1093 756">patientenindividuell</td> </tr> </table> <p data-bbox="275 826 1160 1246">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 [7, 8, 9]. Auch die Kombination mit den von der EMA zugelassenen MEK-Inhibitoren Cobimetinib oder Trametinib ist eine geeignete, zweckmäßige Vergleichstherapie. Für beide Kombinationstherapien wurde vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Monotherapie festgestellt.</p> <p data-bbox="275 1270 1160 1399">Checkpoint-Modulatoren sind für die Erstlinientherapie des metastasierten Melanoms zugelassen, unabhängig vom BRAF-Status. Ipilimumab wird in Leitlinien empfohlen. Aufgrund ihrer Überlegenheit bei geringerer Nebenwirkungsrate sind Nivolumab oder Pembrolizumab als zweckmäßige Ver-</p>					BRAF V600 Wildtyp	Ipilimumab	Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab <u>oder</u> Pembrolizumab	Vorbehandelt	patientenin- dividuell		patientenindividuell	<p data-bbox="1182 528 1480 560">jeweiligen Vortherapie</p> <p data-bbox="1182 576 1305 608">wie folgt:</p> <p data-bbox="1182 624 2069 687">1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:</p> <p data-bbox="1182 703 2069 767">Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib</p> <p data-bbox="1182 783 2069 847">1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</p> <p data-bbox="1182 863 1603 895">Nivolumab oder Pembrolizumab</p> <p data-bbox="1182 911 1552 943">2) Vorbehandelte Patienten:</p> <p data-bbox="1182 959 2069 1070">Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie</p> <p data-bbox="1182 1086 2069 1262">Die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie trägt den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht vorbehandelten Melanoms Rechnung.</p> <p data-bbox="1182 1278 1480 1310"><i>(siehe Seite 3 der TG)</i></p>
	BRAF V600 Wildtyp	Ipilimumab	Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab <u>oder</u> Pembrolizumab										
Vorbehandelt	patientenin- dividuell		patientenindividuell										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichstherapie besser als Ipilimumab bei nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF V600-Mutation geeignet. Für beide Anti-PD-1 Antikörper wurde vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Ipilimumab festgestellt.</p> <p>In den aktuellen deutschen Leitlinien [2] wird bei Patienten mit BRAF V600-Mutation entweder eine BRAF-MEK-Inhibitor-Kombinationstherapie oder eine Immuntherapie vorgeschlagen. Die Wahl der Therapie erfolgt patientenindividuell. Insbesondere bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und niedriger Tumorlast erscheint eine Immuntherapie in der ersten Linie sinnvoll, während bei symptomatischen Patienten mit hoher Tumorlast eine BRAF- plus MEK-Inhibitor schneller zur Linderung der Symptome führt.</p>	<p><u>Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe 1a auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie den MEK-Inhibitoren Cobimetinib (nur in Kombination mit Vemurafenib) und Trametinib nach Zulassungsstatus verschiedene spezifische Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden alle Arzneimittel bewertet.</p> <p>In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 3. April 2014).</p> <p>Gegenüber Vemurafenib zeigte sowohl die Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib (Beschluss vom 2. Juni 2016) als auch die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib (Beschluss vom 17. März 2016) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die zusätzliche Gabe eines MEK-Inhibitors führte insbesondere zu einer Verlängerung der Überlebensdauer. Für eine Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor Trametinib konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 17. März 2016).</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ein Zusatznutzen von Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab gegenüber Vemurafenib ist bisher nicht durch Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine direkt vergleichende Evidenz vorgelegt, die einen Vorteil dieser Wirkstoffe gegenüber einem BRAF-Inhibitor zeigt.</p> <p>Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall allerdings für gerechtfertigt, Vemurafenib plus Cobimetinib sowie Dabrafenib plus Trametinib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien neben Vemurafenib für die Teilpopulation der nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor festzulegen.</p> <p><u>Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten- gruppe 1b auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die Zweitlinientherapie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf nicht vorbehandelte Patienten erweitert. In der Erstlinientherapie von Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor konnte für Ipilimumab vom G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin festgestellt werden (Beschluss vom 5. Juni 2014), da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Dem Wirkstoff Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber Dacarbazin</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen (Beschluss vom 7. Januar 2016).</p> <p>Mit Pembrolizumab steht eine weitere in der Versorgung noch neue immun-therapeutische Behandlungsoption zur Verfügung. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden.</p> <p>Nivolumab und Pembrolizumab stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall für gerechtfertigt, Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor festzulegen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind Dacarbazin und Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht (mehr) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p><i>(siehe Seite 6-7 der TG)</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Publizierte Daten randomisierter Studien von Ipilimumab+Nivolumab versus BRAF-Inhibitoren liegen nicht vor. Zum Vergleich von Ipilimumab+Nivolumab versus Ipilimumab oder Nivolumab bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist die Studie CA209-067 (Checkmate 067) geeignet. Diese Studie war dreiarmlig. Dritter Arm war die Monotherapie mit Nivolumab. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. 31,5% der eingeschlossenen Patienten hatten eine BRAF V600-Mutation. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p> <p>Zum Vergleich von Ipilimumab+Nivolumab versus Ipilimumab bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist auch die Studie CA209-069 (Checkmate 069) geeignet. 23% der eingeschlossenen Patienten hatten eine BRAF V600-Mutation. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate. Ergebnisse wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].</p>	<p><b>Zu: „4.2. Studien“</b></p> <p><u>Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe 1a auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen von Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab gegenüber Vemurafenib ist bisher nicht durch Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine direkt vergleichende Evidenz vorgelegt, die einen Vorteil dieser Wirkstoffe gegenüber einem BRAF-Inhibitor zeigt.</p> <p>(siehe Seite 6 der TG)</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Überlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. In der Studie CA209-067 führte Ipilimumab+Nivolumab gegenüber Ipilimumab zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einem Hazard Ratio von 0,61. Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp lag der Hazard Ratio bei 0,65. Einschränkend ist anzumerken,</p>	<p><b>Zu: „4.3. Endpunkte“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass die Zahl der Patienten mit Folgetherapien zum Datenschnitt vom 17. 2. 2015 im Ipilimumab-Arm doppelt so hoch wie im Ipilimumab+Nivolumab-Arm lag (61,3 vs 30,9%). Insbesondere erhielten mehr Patienten eine Therapie mit Pembrolizumab (29,2 vs 3,5%). Dieses große Ungleichgewicht führt zu einer Unterschätzung des Einflusses der Kombination auf die Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Getrennte Auswirkungen zum Vergleich von Ipilimumab+Nivolumab versus Nivolumab liegen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</b></p> <p>Ipilimumab+Nivolumab führte gegenüber Ipilimumab zu mehr als einer Verdopplung der Remission und zu einer vierfach längeren, medianen, progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,41). Das sind klinisch relevante Verbesserungen.</p> <p>Auch gegenüber Nivolumab führte Ipilimumab+Nivolumab zu einer Erhöhung der Remissionsrate und zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Detaillierte Berechnungen liegen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurde in der Studie CA209-067 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwandt. Die Rücklaufquoten auswertbarer Antwortbögen zum Vergleich von Ipilimumab+Nivolumab versus Ipilimumab lagen zu den unterschiedlichen Analysezeitpunkten zwischen 60 und 75%. Insgesamt zeigen sich wenige Unterschiede, insbesondere keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Studienarmen bei Rollenfunktion, sozialer und emotionaler Funktion. Für die Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerz ergab sich ein Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie.</p>									
	<p><b>4. 3. 3 Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte der Immuntherapie. Schwere Nebenwirkungen und SUE aus der Studie CA209-067 sind in Tabelle 4 dargestellt.</p> <p><b>Tabelle 4: Nebenwirkungen CTCAE Grad 3/4</b></p> <table border="1" data-bbox="275 1225 1160 1361"> <thead> <tr> <th>Nebenwirkung</th> <th>Ipilimumab</th> <th>Ipilimumab+Nivolumab</th> <th>Nivolumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alle</td> <td>55,6</td> <td>68,7</td> <td>43,5</td> </tr> </tbody> </table>	Nebenwirkung	Ipilimumab	Ipilimumab+Nivolumab	Nivolumab	alle	55,6	68,7	43,5	
Nebenwirkung	Ipilimumab	Ipilimumab+Nivolumab	Nivolumab							
alle	55,6	68,7	43,5							

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<table border="1"> <tr> <td>Therapie-assoziiert</td> <td>27,3</td> <td>55,0</td> <td>16,3</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td>6,1</td> <td>9,3</td> <td>2,2</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>1,0</td> <td>4,2</td> <td>1,3</td> </tr> <tr> <td>Exanthem</td> <td>1,9</td> <td>4,8</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td>Colitis</td> <td>8,7</td> <td>7,7</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td>Erbrechen</td> <td>0,3</td> <td>2,6</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>GOT Anstieg</td> <td>1,6</td> <td>8,3</td> <td>1,3</td> </tr> </table>	Therapie-assoziiert	27,3	55,0	16,3	Diarrhoe	6,1	9,3	2,2	Fatigue	1,0	4,2	1,3	Exanthem	1,9	4,8	0,6	Colitis	8,7	7,7	0,6	Erbrechen	0,3	2,6	0,3	GOT Anstieg	1,6	8,3	1,3				
Therapie-assoziiert	27,3	55,0	16,3																														
Diarrhoe	6,1	9,3	2,2																														
Fatigue	1,0	4,2	1,3																														
Exanthem	1,9	4,8	0,6																														
Colitis	8,7	7,7	0,6																														
Erbrechen	0,3	2,6	0,3																														
GOT Anstieg	1,6	8,3	1,3																														
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die vom G-BA festgelegte Subgruppenbildung und die zweckmäßigen Vergleichstherapien werden übernommen.</p> <p>Wie im Bericht zur Nivolumab-Monotherapie wird ein niedrigerer Zusatznutzen für Frauen mit BRAF-Wildtyp als für Männer errechnet. Es fehlt</p>				<p><b>Zu: „4.4. Bericht des IQWiG“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>																												

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>weiterhin die Rationale. Auch die aus den jetzt 5 Verfahren zu Nivolumab berechneten Effektmodifikationen in den IQWiG Berichten ergeben kein Muster für einen geschlechtsspezifischen Effekt der Wirksamkeit von Nivolumab, siehe Tabelle 5.</p> <p><b>Tabelle 5: Effektmodifikationen in Verfahren zu Nivolumab</b></p> <table border="1" data-bbox="275 788 1160 1383"> <thead> <tr> <th>Indikation</th> <th>Therapie</th> <th>Parameter</th> <th>Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Melanom</td> <td>Nivolumab</td> <td>Geschlecht</td> <td>höherer Zusatznutzen für Männer</td> </tr> <tr> <td>NSCLC, Nicht-Plattenepithelkarzinom</td> <td>Nivolumab</td> <td>Alter</td> <td>höherer Zusatznutzen für &lt;75 Jahre</td> </tr> <tr> <td>NSCLC, Plattenepithelkarzinom</td> <td>Nivolumab</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nierenzellkarzinom</td> <td>Nivolumab</td> <td>MSKCC Score</td> <td>höherer Zusatznutzen für günstigen Score</td> </tr> <tr> <td>Melanom</td> <td>Nivolumab +</td> <td>Geschlecht</td> <td>höherer Zusatznutzen für Männer</td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Therapie	Parameter	Beschreibung	Melanom	Nivolumab	Geschlecht	höherer Zusatznutzen für Männer	NSCLC, Nicht-Plattenepithelkarzinom	Nivolumab	Alter	höherer Zusatznutzen für <75 Jahre	NSCLC, Plattenepithelkarzinom	Nivolumab	-		Nierenzellkarzinom	Nivolumab	MSKCC Score	höherer Zusatznutzen für günstigen Score	Melanom	Nivolumab +	Geschlecht	höherer Zusatznutzen für Männer	
Indikation	Therapie	Parameter	Beschreibung																							
Melanom	Nivolumab	Geschlecht	höherer Zusatznutzen für Männer																							
NSCLC, Nicht-Plattenepithelkarzinom	Nivolumab	Alter	höherer Zusatznutzen für <75 Jahre																							
NSCLC, Plattenepithelkarzinom	Nivolumab	-																								
Nierenzellkarzinom	Nivolumab	MSKCC Score	höherer Zusatznutzen für günstigen Score																							
Melanom	Nivolumab +	Geschlecht	höherer Zusatznutzen für Männer																							

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="277 528 1155 644"> <tr> <td data-bbox="277 528 490 644"></td> <td data-bbox="490 528 624 644">I- pilimum- ab</td> <td data-bbox="624 528 786 644"></td> <td data-bbox="786 528 1155 644"></td> </tr> </table> <p data-bbox="277 715 1155 847">Da in den beiden Melanom-Verfahren derselbe Ipilimumab-Arm als Vergleich genutzt werden, kann auch eine bisher nicht identifizierte Ungleichgewichtigkeit in diesem Arm als Ursache der Effektmodifikation zuungunsten der Frauen diskutiert werden.</p> <p data-bbox="277 874 1155 975">Etwas verwunderlich ist, dass die sehr große Ungleichgewichtigkeit in den Folgetherapien zugunsten des Ipilimumab-Arms in der Studie CA209-067 nicht in die Schlussfolgerungen des Berichtes eingeflossen ist.</p> <p data-bbox="277 1002 1155 1086">Der Bericht des IQWiG wurde ohne die im Verfahren vorgesehene Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt.</p>		I- pilimum- ab			
	I- pilimum- ab					
	<p data-bbox="277 1166 719 1193"><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p data-bbox="277 1220 1155 1353">Das Verfahren zur Kombinationstherapie von Ipilimumab+Nivolumab wurde in einer Phase des Umbruchs in der Therapie des Melanoms gestartet. Die Nutzenbewertung beruht auf zwei Studien. Die größere Studie war dreiarstig und verglich Ipilimumab vs Ipilimumab+Nivolumab vs Nivolumab</p>	<p data-bbox="1180 1166 1653 1193"><b>Zu: „Ausmaß des Zusatznutzens“</b></p> <p data-bbox="1180 1220 1861 1248"><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p data-bbox="1180 1275 2069 1398">Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens zur Studie CA209-067 lediglich die Ergebnisse des Vergleichs von Ipilimumab versus Nivolumab plus Ipilimumab vor. Ipilimumab stellt jedoch auf Basis der vorliegenden</p>				

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ab. Die kleinere Studie verglich Ipilimumab vs Ipilimumab+Nivolumab.</p> <p>Die vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien entsprechen nicht mehr den aktuellen Leitlinien und auch nicht mehr den Festlegungen der frühen Nutzenbewertungen des G-BA im Rahmen des AMNOG.</p> <p>Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp sind Nivolumab und Pembrolizumab wirksamer als Ipilimumab und besser verträglich. Der Vergleichsarm mit Nivolumab-Monotherapie aus der Zulassungsstudie wurde in die Nutzenbewertung nicht mit einbezogen.</p> <p>Bei Patienten mit BRAF V600-Mutation wird in den Leitlinien entweder eine gezielte Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitor oder eine Immuntherapie empfohlen. Stattdessen wurde vom G-BA nur die Monotherapie mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Für vorbehandelte Patienten liegt keine separate Studie vor. Die Zulassung der EMA umfasst auch vorbehandelte Patienten.</p> <p>Der größte Gewinn von Ipilimumab+Nivolumab liegt wahrscheinlich in der höheren Rate von Langzeitüberlebenden. Dafür sind längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich. Gegen die Hoffnung auf längeres, rezidivfreies Überleben sind die belastenden Nebenwirkungen im Einzelfall abzuwägen. Unklar ist, ob eine Kombinationsimmuntherapie einer konsequent sequenziellen Immuntherapie überlegen ist.</p>	<p>Evidenz keine zweckmäßige Therapieoption mehr dar.</p> <p>Daten zu nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor, die mit Nivolumab behandelt wurden, liegen dem G-BA nicht vor.</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor ist der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt wurden, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.</p> <p><u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie CA209-067 vergleicht in drei Behandlungsrmen eine Ipilimumab Monotherapie mit einer Nivolumab Monotherapie und einer Kombinationstherapie, bestehend aus Nivolumab und Ipilimumab.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden im Dossier jedoch nur Daten zum Vergleich der neu zugelassenen Kombinationstherapie mit der Ipilimumab Monotherapie vorgelegt, die allerdings nicht mehr von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.</p> <p>Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage und der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet und unter dem Aspekt</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Versorgungsrelevanz ist die Bewertung des direkten Vergleiches der Nivolumab Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab auf Basis der Studie CA209-067 geboten.</p> <p>Zur Versorgungsrelevanz führt die EMA im aktuellen EPAR aus, dass der klinische Nutzen der Kombinationstherapie bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expressionsstatus &gt;1% gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab kritisch zu sehen ist.</p> <p><i>(siehe Seite 7-8 der TG)</i></p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. S3 Leitlinie Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-024OL.html>
3. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621)
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 373:23-34, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1504030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030)
5. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al.: Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol Sep 9, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30366-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30366-7)
6. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093)
7. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868)
8. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4)
9. Robert C, Karaszweska B, Schachter J et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 372:30-39, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690)

#### 5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	6. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) neues Anwendungsgebiet
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum neuen Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®).</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor hat der G-BA Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt; für Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor Ipilimumab. Für vorbehandelte Patienten hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Ausgehend von der Festlegung des G-BA unterscheidet das IQWiG in der Nutzenbewertung drei Fragestellungen.</p> <p>Bei (1) nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Hier hätte der Hersteller keine Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei (2) nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor unterteilt das IQWiG die Patientengruppe aufgrund einer Effektmodifikation beim Gesamtüberleben und sieht bei Männern insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und bei Frauen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal beträchtlich). Dabei wurden die teils vorhandenen erheblichen Vorteile im Gesamtüberleben wegen erheblicher Nachteile bei schweren Nebenwirkungen herabgestuft.</p> <p>Bei (3) vorbehandelten Patienten sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Hier hätten keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegen.</p>	
<p><b>Patientengruppenunterteilung des Zusatznutzens nach Geschlecht nicht sachgerecht</b></p> <p>Bei (2) nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor unterteilt das IQWiG die Aussagen zum Zusatznutzen nach Geschlecht und sieht bei Männern insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und bei Frauen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal beträchtlich).</p> <p>Diese Unterteilung wurde maßgeblich aufgrund eines <b>Hinweises auf Effektmodifikation</b> beim Gesamtüberleben vorgenommen. Laut Ansicht des IQWiG würden sich dadurch unterschiedliche Effekte für Männer und Frauen zeigen. Für Männern ergab sich demnach ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen (HR</p>	<p><b>Zu: „Patientengruppenunterteilung des Zusatznutzens nach Geschlecht“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[95%-KI]: 0,55 [0,39; 0,76] <math>p &lt; 0,001</math>). Für Frauen wurde der Zusatznutzen von Beleg auf Hinweis herabgestuft und das Ausmaß als „nicht quantifizierbar“ bewertet, da sich bei Frauen in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte (HR [95%-KI]: 0,85 [0,56; 1,30] <math>p = 0,461</math>).</p> <p>Die <b>Effektrichtung</b> der Frauen entspricht deutlich der Effektrichtung der Männer und damit auch der Gesamtpopulation der Studien. Die Gesamtpopulation zeigte insgesamt einen statistisch signifikanten Effekt mit erheblichem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,82]; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Da die Effektschätzung der Frauen auf einer ca. 50 %-igen kleineren Fallzahl basiert, als die der Männer, liegt auch eine entsprechend <b>höhere quantitative Unsicherheit bei Frauen</b> im Vergleich zu Männern vor. Demzufolge ist für Frauen – nicht überraschend – auch mit einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis zu rechnen.</p> <p>Die methodischen Limitationen für belastbare Aussagen auf Basis <b>reduzierter Fallzahlen</b> werden vom IQWiG nicht angemessen berücksichtigt. Das IQWiG lässt völlig unbeachtet, dass der Therapievergleich der Frauen nur ca. 33 % der gesamten Studienpopulation umfasst und dies zu einem bedeutenden <b>Verlust der statistischen Power</b> führt. Dieser Umstand bestimmt dabei maßgeblich das nicht statistisch signifikante Ergebnis bei Frauen. Der vorliegende Verlust der statistischen Power sollte vom G-BA angemessen bei Aussagen zum Zusatznutzen der Frauen be-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rücksichtigt werden.</p> <p>Des Weiteren sollte der G-BA berücksichtigen, dass es sich bereits bei dem vermeintlich statistisch signifikanten Test auf Effektmodifikation um ein <b>falsch positives Ergebnis</b> handeln kann. Aufgrund der vom IQWiG durchgeführten großen Anzahl von Tests auf Effektmodifikation, ohne sinnvolle Korrektur für multiple Vergleiche, kann das berichtete <math>\alpha</math>-Niveau von <math>p = 0,106</math> (Tabelle 17) nicht gehalten werden. Der p-Wert ist damit irreführend. Hinzu kommt erschwerend, dass es sich bei dem Interaktionseffekt ohnehin nur um einen „Hinweis“ (<math>0,05 \leq p &lt; 0,2</math>) handelt, der ein falsch positives Ergebnis nur noch wahrscheinlicher macht und den Sachverhalt damit noch verschärft. Eine <b>Zufälligkeit</b> dieses Subgruppenergebnisses kann deshalb nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Um eine Zufälligkeit des Subgruppenergebnisses dennoch glaubwürdig in Frage stellen zu können, wäre eine Rationale für die <b>medizinische bzw. pathophysiologische Plausibilität</b> eines solchen Effekts vonnöten gewesen. Auch diese wurde vom IQWiG in seiner Bewertung nicht geliefert.</p> <p>Zusammenfassend kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich beim vorliegenden Subgruppeneffekt um ein zufälliges Ergebnis handelt. Plausible medizinische Gründe, die gegen eine Zufälligkeit des Subgruppeneffekts sprechen würden, wurden nicht vorgebracht. Darüber hinaus sind Aussagen zu den Subgruppen grundsätzlich unsicher, da die Teilstichproben klein sind und die entsprechende statistische Power reduziert ist. Aus der Sicht des vfa sind deshalb unterschiedliche Aussagen zum</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen für Männer und Frauen nicht sachgerecht.	
<p><b>Abwägungsentscheidung von positiven und negativen Effekten intransparent und ohne Berücksichtigung der Patientenperspektive</b></p> <p>Bei (2) nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor kommt das IQWiG in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen unter Gesamtabwägung aller berichteten positiven und negativen Effekte für Männer einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und bei Frauen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal beträchtlich).</p> <p>Dabei stehen sich eine <b>Vielzahl von Effekten</b> aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Nebenwirkungen gegenüber, wobei sich die Nebenwirkungen zudem im Schweregrad unterscheiden. Des Weiteren ist die qualitative Ergebnissicherheit der gegenüberliegenden Effekte unterschiedlich, wie auch das dargelegte Ausmaß, wobei zudem häufig das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ erreicht wurde. Darüber hinaus wurden einige Effekte nur in bestimmten Patientengruppen unterschiedlichen Geschlechts sowie unterschiedlichem Metastasierungsgrad festgestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser komplexen Sachlage bleibt die <b>Abwägungsentscheidung</b>, die eine Gewichtung der einzelnen Endpunkte notwendig macht, <b>intransparent</b>. Das IQWiG bemerkt lediglich für die Patientengruppe der Männer:</p> <p><i>„Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den</i></p>	<p><b>Zu: „Abwägungsentscheidung von positiven und negativen Effekten sowie fehlenden Einbindung der Patientenperspektive“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens von erheblich auf beträchtlich. Darüber hinaus wird die Aussagesicherheit wegen der Unsicherheit durch die fehlenden Daten zu UE zu den Datenschnitten, die für die Effekte für das Gesamtüberleben herangezogen werden, von einem Beleg auf einen Hinweis herabgestuft.“</i></p> <p>Für die Patientengruppe der Frauen bemerkt das IQWiG:</p> <p><i>„Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des möglichen Ausmaßes des Zusatznutzens von maximal erheblich auf maximal beträchtlich. Die Aussagesicherheit wird wegen der Unsicherheit durch die fehlenden Daten zu UE zu den Datenschnitten, die für die Effekte für das Gesamtüberleben herangezogen werden, von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.“</i></p> <p>Die vorgenommene <b>Gewichtung</b> der einzelnen Endpunkte bleibt bei dieser Abwägungsentscheidung <b>intransparent</b>. Zudem wird vom IQWiG nicht kommentiert, wie man zu dieser Gewichtung gekommen ist.</p> <p>Des Weiteren bleibt unklar, ob und inwieweit das IQWiG bei der Ermittlung der Gewichtung die <b>Patientenperspektive</b> berücksichtigt hat. Nach Angaben des IQWiG war die regelhaft vorgesehene Einbindung von Patienten nicht erfolgreich, da „keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen“ eingingen. Da die Einbindung von Patienten offenbar nicht erfolgreich war, ist davon auszugehen, dass</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Ermittlung der Gewichtung ohne Berücksichtigung der Patientenperspektive stattgefunden hat.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist deshalb das Gesamturteil des vorliegenden IQWiG-Gutachtens grundsätzlich zu hinterfragen. Aufgrund der <b>fehlenden Einbindung der Patientenperspektive</b> muss eine geeignete Gewichtung der Endpunkte bei der Abwägungsentscheidung des IQWiG angezweifelt werden. Ebenso muss angezweifelt werden, dass der Beurteilung der Patientenrelevanz von Endpunkten (z. B. Ansprechrates) sowie des festgestellten Schweregrades von Effekten (z. B. Nebenwirkung Haut und des Unterhautzellgewebes) in geeigneter Art und Weise, d. h. <i>aus Sicht der Patienten</i> nachgekommen wurde. Die Aussagen dieser Nutzenbewertung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind demnach grundsätzlich fraglich und eine weiterführende Prüfung seitens des G-BA ist geboten. Diese weiterführende Prüfung, insb. zur Gewichtung der Endpunkte für eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen, ist unter der Berücksichtigung der Patientenperspektive vorzunehmen.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## 5.5 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 06. Oktober 2016 >>
Stellungnahme zu	<<Nivolumab/Opdivo®>>2016-06-15-D-241
Stellungnahme von	<< medac GmbH >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt? [1]</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec werden 2 Gruppen gebildet. Die Gruppe 1 beinhaltet die therapie-naiven Patienten, die nach dem BRAF Status eingeteilt werden.</p> <p>Wäre für die BRAF mutierten Patienten die adäquate Vergleichstherapie nicht die Kombination aus einem BRAF Inhibitor (Bsp. Dabrafenib) und MET-Inhibitor (Trametinib)?</p> <p>Für die BRAF wildtype Patienten wäre ein PD-1 Inhibitor, wie z.B. Nivolumab, die bessere Alternative, die im Nutzenbewertungsverfahren [2] einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten hat?</p>	<p><b>Zu „Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt?“</b></p> <p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V ; Vorgang: 2015-B-143 Nivolumab Stand: Dezember 2015
- [2] Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab; Beschlussdatum: 04.02.2016, Inkrafttreten: 04.02.2016; [BAnz AT 11.03.2016 B3](#)

## 5.6 Stellungnahme der Pierre Fabre GmbH

Datum	05.10.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	<i>Pierre Fabre Pharma GmbH</i>

Vorbemerkung:

Am 15.09.2016 hat der G-BA den Bewertungsbericht [1] des IQWiG zur Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 432 ; Auftrag A-16-35) gemäß § 35a SGB V zu Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet „Melanom: Kombination mit Ipilimumab“ veröffentlicht.

Die Pierre Fabre Gruppe hat am 06.09.2016 Zulassungsantrag für das Arzneimittel Mektovi® (Wirkstoff: Binimetinib) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) eingereicht. Der Antrag wurde mit Datum 29.09.2016 unter der laufenden Antragsnummer EMEA/H/C/004052/0000 [2] von der EMA zur Bearbeitung angenommen. Das geplante Anwendungsgebiet lautet:

*„Mektovi is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma, with NRAS Q61 mutation“ [3]*

Mektovi® wird daher in das für Nivolumab/Opdivo® zugelassene Anwendungsgebiet fallen. Daher ist Pierre Fabre ein von der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Nivolumab betroffenes Unternehmen. Pierre Fabre möchte daher gemäß § 19, Kap. 5 G-BA Verfo Stellung nehmen.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einem BRAF<sup>WT</sup> Tumor:</b></p> <p>Gemäß dem Beschluss des GBA vom Februar 2016 (basierend auf einer Literaturrecherche vom Dezember 2015) wurde Ipilimumab in der o.a. Situation als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt. Jedoch war bereits zum Zeitpunkt der Literaturrecherche bekannt, dass für Therapie mit PD-1-Inhibitoren sowohl signifikant bessere Wirksamkeitsergebnisse als auch eine z.T. bessere Verträglichkeit gegenüber der Ipilimumab-Therapie erreicht werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Robert C et al. 2015 [4]</u> :</li> </ul> <p>In dieser Phase III Studie wurde die Pembrolizumab-Monotherapie (in zwei verschiedenen Dosierungen) vs. der Ipilimumab-Monotherapie in 834 Patienten mit fortgeschrittenem, malignem Melanom untersucht. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie und das Gesamt-Überleben.</p> <p>Die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 47,3% für Pembrolizumab im 2-wöchigen Schema, 46,4% für Pembrolizumab im 3-wöchigen Schema und 26,5% für Ipilimumab (HR 0,58 und <math>p &lt; 0,001</math> für beide Pembrolizumab-Schemata vs. Ipilimumab; 95%KIs 0,46-0,72 bzw. 0,47-0,72). Die 12-Monats-Überlebensrate betrug 74,1%, 68,4% und 58,2% (Pembrolizumab 2-wöchig: HR 0,63; 95%KI 0,47-0,83; <math>p = 0,0005</math>; Pembrolizumab 3-wöchig: HR 0,69; 95%KI 0,52-0,90; <math>p = 0,0036</math>). Die Ansprechraten verbesserten sich mit Pembrolizumab 2-wöchig (33,7%) und 3-wöchig (32,9%) gegenüber der Ipilimumab-</p>	<p><b>Zu: „Zweckmäßige Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einem BRAF<sup>WT</sup> Tumor“</b></p> <p><u>Änderung der ursprünglich für die Nutzenbewertung bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und unter Würdigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente, ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib</p> <p>1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab</p> <p>2) Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie wie folgt:</p> <p>1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ab-Therapie (11,9%; <math>p &lt; 0,001</math> für beide Vergleiche). Nach einer medianen Nachverfolgungszeit von 7,9 Monaten dauerte bei 89,4%, 96,7% und 87,9% der Patienten das Ansprechen noch an. Die Wirksamkeit in den beiden Pembrolizumab-Gruppen war vergleichbar. Die Rate behandlungs-bezogener unerwünschter Ereignisse Grad 3-5 waren in den Pembrolizumab-Gruppen geringer (13,3% und 10,1%) als in der Ipilimumab Gruppe (19,9%).</p> <p>- <u>Larkin J et al. 2015 [5]</u> : In dieser Phase III Studie wurden die Nivolumab-Monotherapie sowie eine Nivolumab-Ipilimumab-Kombinationstherapie mit der Ipilimumab-Monotherapie in 945 Patienten mit unvorbehandeltem, unresektablem Stadium III und Stadium IV Melanom untersucht. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie sowie das Gesamt-Überleben.</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,5 Monate (95%KI 8,9-16,7) unter Nivolumab plus Ipilimumab vs. 2,9 Monate (95%KI 2,8-3,4) unter Ipilimumab, resultierend in einer HR von 0,42 (99,5%KI 0,31-0,57; <math>p &lt; 0,001</math>). Das mediane progressionsfreie Überleben der Nivolumab-Monotherapie betrug 6,9 Monate (95% 4,3-9,5), mit einer entsprechenden HR vs. Ipilimumab von 0,57 (99,5%KI 0,43-0,76; <math>p &lt; 0,001</math>). Behandlungs-bezogene unerwünschte Ereignisse Grad 3/4 traten bei 16,3% der Patienten in der Nivolumab-Gruppe sowie bei 55,0% der Patienten in der Kombinations- und bei 27,3% der Patienten in der Ipilimumab-Gruppe auf.</p> <p>Entsprechend der oben dargestellten Studienergebnisse wurde die Monotherapie mit PD-1-Inhibitoren sowie jetzt neu auch die Kombinationstherapie von Nivolumab und Ipilimumab in die Therapieleitlinien zur Erstlinientherapie des malignen Melanoms implementiert [6-</p>	<p>Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib</p> <p>1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Nivolumab oder Pembrolizumab</p> <p>2) Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie</p> <p>Die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie trägt den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht vorbehandelten Melanoms Rechnung.</p> <p><i>(siehe Seite 3 der TG)</i></p> <p><u>Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe 1b auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die Zweitlinientherapie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf nicht vorbehandelte Patienten erweitert. In der Erstlinientherapie von Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor konnte für Ipilimumab vom G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin festgestellt werden (Beschluss vom 5. Juni 2014), da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Dem Wirkstoff Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber Dacarbazin ein</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>9]. Diese präferieren z.T. bereits seit 2015 auf Basis der vorhandenen Evidenz [4,5] klar die Monotherapie mit einem PD-1-Inhibitor gegenüber der früher empfohlenen Ipilimumab-Monotherapie.</p> <p>Auf Basis der o.a. Datenlage und der Vorgaben der Leitlinien hält Pierre Fabre anstelle der vom G-BA geforderten Ipilimumab-Monotherapie eine PD-1-Inhibitor-Monotherapie für die relevante zVT in der vorliegenden Indikation.</p>	<p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen (Beschluss vom 7. Januar 2016).</p> <p>Mit Pembrolizumab steht eine weitere in der Versorgung noch neue immun-therapeutische Behandlungsoption zur Verfügung. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden.</p> <p>Nivolumab und Pembrolizumab stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall für gerechtfertigt, Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor festzulegen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind Dacarbazin und Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht (mehr) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p><i>(siehe Seite 6-7 der TG)</i></p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre 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)
Ab- schnitt 2.7.2.4 .3  S. 73	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG betrachtet den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) als nicht patientenrelevant in der Kategorie Morbidität und zieht ihn dementsprechend nicht zur Nutzenbewertung heran [1].</p> <p>Pierre Fabre merkt dazu folgendes an: An die Veränderung der Krankheitsentwicklung – also Remission bzw. Krankheitsprogression – knüpft sich eine entsprechende medizinische Behandlungsentscheidung an. So ist die Einleitung einer neuen Behandlung des Melanoms nicht zulässig, wenn der Patient nicht eine Krankheitsprogression erleidet bzw. er sich nicht refraktär erweist, da mit jeder neuen Therapie die Responseraten und die Dauer der Response sinkt. Umgekehrt sind eine Krankheitsprogression bzw. ein refraktärer Zustand eine zwingende Indikation für den Behandler, eine neue Therapie einzuleiten.</p> <p>Jede neue Therapie stellt aufgrund der damit verbundenen neuen Nebenwirkungen eine erhebliche Belastung für den Patienten dar und ist deshalb ein patientenrelevantes Ereignis.</p> <p>Daraus folgt, dass das ereignisfreie Überleben und die Krankheitsprogression (bzw. deren Abwesenheit) patientenrelevante Endpunkte in der Indikation Melanom darstellen. Dasselbe gilt für den</p>	<p><b>Zu: „Anmerkung zum Abschnitt 2.7.2.4.3“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre 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>Zeitraum des ereignisfreien Überlebens bzw. bis zur Krankheitsprogression.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt.</p>	
Ab- schnitt 3.1.3 S.	<p>Anmerkung: Das IQWiG kommentiert die Berechnung der Zielpopulation durch den pU unter anderem im Hinblick auf Patienten mit Stadium I und II als nicht schlüssig, da Patienten mit nicht-resezierbarem Melanom in Stadium I und II nicht berücksichtigt seien [1].</p> <p>Pierre Fabre merkt dazu an, dass gemäß AJCC-Klassifikation [6] bei Patienten mit Stadium I und II keine nodale Beteiligung bzw. Fernmetastasierung vorliegen. Ein systemischer Therapiebedarf für diese Patienten erscheint daher fraglich und ist nur in Ausnahmefällen (z.B. bei ungünstiger Tumorlokalisation) denkbar. Diese geringe hypothetische Patientenzahl trägt daher nicht relevant zur Unsicherheit bei der Bestimmung der Zielpopulation bei.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der betreffenden Passage.</p>	<p><b>Zu: „Anmerkung zum Abschnitt 3.1.3“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre 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)
Ab- schnitt 3.2. S. 85	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass der pU in seinem Dossier die Kostendarstellung von Lomustin als Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie nicht sachgerecht vornimmt, da Lomustin gemäß Fachinformation mit einem Kombinationspartner anzuwenden ist [1]. Pierre Fabre hält Lomustin als Bestandteil einer patientenindividuellen Poly-Chemotherapie (BOLD Schema) nach der derzeit gültigen Leitlinien-Empfehlung für Deutschland für nicht mehr angemessen. Die AWMF S3-Leitlinie Malignes Melanom empfiehlt, dass eine Mono-Chemotherapie mit Dacarbazin für den Fall zur Anwendung kommen kann, wenn im fernmetastasierten Stadium ein überlegenes Therapieschema (beispielsweise mit BRAF/MEK Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommt (Empfehlungsgrad 0) [6]. Die Poly-Chemotherapie wird gemäß Leitlinie als der Mono-Chemotherapie nicht überlegen dargestellt. Pierre Fabre hält daher lediglich Dacarbazin, und nicht Lomustin (als Bestandteil einer Poly-Chemotherapie) für Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der Lomustin betreffenden Passagen in Abschnitt 3.2 ff.</p>	<p><b>Zu: „Anmerkung zum Abschnitt 3.2“</b></p> <p><u>Therapiekosten</u></p> <p>Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. In der Fachinformation zu Lomustin (Cecenu®, Stand: Februar 2015) wird jedoch kein bestimmter Kombinationspartner benannt, auch wird die Kombinationstherapie nicht allein auf eine Arzneimitteltherapie bezogen, z.B. kann diese 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. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin. Die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei zulassungskonformer Anwendung höher.</p> <p><i>(siehe Seite 10 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre 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)
Ab- schnitt 3.2.4/ 3.3 S.86	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass vom pU außer den sich aus der Hilfstaxe ergebenden Kosten zur Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt sind. Bei einigen Therapien seien zusätzliche EBM Ziffern zu berücksichtigen [1].</p> <p>Pierre Fabre merkt dazu an, dass die Darstellung des pU der bestehenden Spruchpraxis des G-BA folgt, als Kosten für weitere zusätzliche GKV-Leistungen nur Kosten zu berücksichtigen, die direkt mit der Anwendung des jeweiligen Arzneimittels im Zusammenhang stehen. Pierre Fabre hält daher die Darstellung des pU zu Kosten für weiteren notwendige GKV-Leistungen für sachgerecht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Darstellung des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ist sachgerecht.</p>	<p><b>Zu: „Anmerkung zum Abschnitt 3.2.4“</b></p> <p><u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p><i>(siehe Seite 14 der TG)</i></p>

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 432\_Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: September 2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab\\_D-241.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf)
2. European Medicines Agency (2016): Subject - EMEA /H/C/004052 (Mektovi, Pierre Fabre Medicament). Stand: 29. September 2016.
3. Pierre Fabre Medicament (2016): Annex I - Summary of Product Characteristics - Mektovi (Draft). Stand: 06. September 2016.
4. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlina M.S., McNeil C., Lotem M., Larkin J., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Hamid O., Mateus C., Shapira-Frommer R., Kosh M., Zhou H., Ibrahim N., Ebbinhaus S., Ribas A. (2015): Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*; 372(26):2521-32.
5. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M., Rutkowski P., Ferrucci P.F., Hill A., Wagstaff J., Carlino M.S., Haanen J.B., Maio M., Marquez-Rodas I., McArthur G., Ascierto P.A., Long G.V., Callahan M.K., Postow M.A., Grossmann K., Sznol M., Dreno B., Bastholt L., Yang A., Rollin M.L., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D. (2015): Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*; 373(1):23-34.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2016): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms – Kurzversion 2.0 Juli 2016, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: September 2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OLk\\_S3\\_Melanom\\_2016-08\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLk_S3_Melanom_2016-08_1.pdf)
7. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., Keilholz U. (2015): Cutaneous melanoma – ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 26(suppl5):v126-32.
8. Garbe C., Peris K., Hauschild A., Saiag P., Middleton M., Bastholt L., Grob J.J., Malvehy J., Newton-Bishop J., Stratigos A.J., Pehamberger H., Eggermont A.M. (2016): Diagnosis and treatment of melanoma – European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *European Journal of Cancer*; 63:201-17.
9. National Comprehensive Cancer Network (2016): NCCN Clinical Guidelines in Oncology – Melanoma – Version 3.2016. [Zugriff: September 2016]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)

## 5.7 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	04. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</i>

## 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)
12, Ab- schnitt 2.2., Fra- gestel- lung	<p>Anmerkung:</p> <p>Die zugelassene Indikation für das hier relevante Anwendungsgebiet Melanom lautet gemäß Abschnitt 4.1 der SMPC (Ref. EMA):</p> <p>„OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p><b>Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“</b></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf den zweiten Abschnitt der Indikation (fett markiert) wird seitens des IQWiG in keiner Weise eingegangen. Die EMA betont die hohe Relevanz der PD-L1-Expression in den Zulassungsunterlagen. In Anbetracht des hohen Schadenspotenzials der Kombination Ipilimumab und Nivolumab ist diese Relevanz der PD-L1-Expression auch im Rahmen der Nutzenbewertung angemessen zu würdigen.</p>	<p><b>Zu: „Würdigung der PD-L1-Expression im Rahmen der Nutzenbewertung“</b></p> <p><u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage und der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet und unter dem Aspekt der Versorgungsrelevanz ist die Bewertung des direkten Vergleiches der Nivolumab Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab auf Basis der Studie CA209-067 geboten.</p> <p>Zur Versorgungsrelevanz führt die EMA im aktuellen EPAR aus, dass der klinische Nutzen der Kombinationstherapie bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expressionsstatus &gt;1% gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab kritisch zu sehen ist.</p> <p><i>(siehe Seite 8 der TG)</i></p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

NN. SMPC Nivolumab. ANHANG ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf) (Zugriff 04. Oktober 2016)

## 5.8 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	06.10.2016
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ausmaß des Zusatznutzens in der Fragestellung 2</b></p> <p>Aufgrund eines positiven Interaktionstests nimmt das IQWiG in der Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab in der Fragestellung 2 eine Unterteilung des Zusatznutzens in Abhängigkeit vom Geschlecht vor und sieht für Männer einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Frauen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal beträchtlich) [1]. Zu berücksichtigen ist, dass es sich hierbei lediglich um einen Hinweis auf eine Effektmodifikation handelt (Interaktionstest: <math>p = 0,106</math>). In vergangenen Nutzenbewertungen (z.B. Afatinib oder Nintedanib) hatte das IQWiG lediglich Subgruppenanalysen berücksichtigt für die Belege für eine Interaktion vorlagen (<math>p &lt; 0,05</math>) [2;3]. Zusätzlich sind die Effektschätzer im vorliegenden Fall gleichgerichtet und konsistent zur Gesamtanalyse.</p> <p>Wie bereits in vorherigen Stellungnahmen angemerkt, ist zu beachten, dass weder das Auftreten statistischer Signifikanzen in Interaktionstests noch das Fehlen signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppen definitive Schlüsse auf das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe erlauben. So sind die in Interaktionstests beobachteten Signifikanzen oft weniger auf das tatsächliche Vorliegen effektmodifizierender Faktoren als vielmehr auf die große Zahl an statistischen Tests, die reduzierten Stichprobenumfänge sowie – insbesondere bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal – Un-</p>	<p><b>Zu: „Ausmaß des Zusatznutzens in der Fragestellung 2“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichgewichte zwischen den Subgruppen zurückzuführen, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen [4-7]. Darüber hinaus beruhen signifikante Ergebnisse in Interaktionstests häufig nur auf quantitativen Unterschieden im Ausmaß des Behandlungseffekts, die aber meist zufallsbedingt und in der Regel klinisch irrelevant sind [4]. Umgekehrt reicht die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen oft nicht aus, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken, so dass auch bei Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist [4;5;8].</p> <p>Effekte in der Subgruppe Geschlecht wurden in der Indikation Melanom bereits in der Vergangenheit diskutiert (z.B. Nivolumab Monotherapie), keine offenkundige (patho-)physiologische Rationale gesehen und die Effekte als zufällig angesehen [9]. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts der Tatsache, dass die Effektmodifikationen nur im Endpunkt Gesamtüberleben zu beobachten war, sollte aus Sicht von Novartis der Zusatznutzen auf Grundlage der Gesamtpopulation bewertet werden.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- 1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A16-36). Stand: 12.09.2016. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/>.
- 2 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 318. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13\\_A15-17\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
- 3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A15-01\\_Nintedanib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
- 4 Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet*. 2000;355(9209):1064-9.
- 5 Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. *Med JAust*. 2004;180(6):289-91.
- 6 Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen. *Schweiz Med Forum*. 2007;7:794–9.
- 7 Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005;365(9454):176-86.
- 8 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.2 von 22.04.2015. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
- 9 Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 – Nivolumab vom 07. Januar 2016. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschluesse>

## 5.9 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	06. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Nivolumab/Obdivo
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Subgruppenbildung zum Merkmal Geschlecht sowie Art und Konsistenz der Aussagen im Vergleich zu anderen Nutzenbewertungen.</b></p> <p>In der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG zu Nivolumab (1) werden nicht vorherbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom mit einem BRAF V600 wildtyp Tumor betrachtet.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die Studien CA209-067 und CA209-069 in der Einzelbetrachtung und eine dieser beiden Studien gruppierende, gepoolte Metaanalyse.</p> <p>Für die Endpunktdomäne Mortalität zeigen die Studie CA209-067 und die Metaanalyse der beiden Studien für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab.</p> <p>Bei diesem Endpunkt liegt laut IQWiG ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.</p> <p>Für Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt</p>	<p><b>Zu: „Subgruppenbildung zum Merkmal Geschlecht sowie Art und Konsistenz der Aussagen im Vergleich zu anderen Nutzenbewertungen“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberleben ein Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab.</p> <p>Die Roche Pharma AG möchte dieses in zweierlei Hinsicht kommentieren.</p> <p><b>1. Subgruppenbildung zum Merkmal Geschlecht in der Indikation malignes Melanom</b></p> <p>In bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation malignes Melanom zu Nivolumab (2) und Trametinib (3) hat das IQWiG ebenfalls einen Effekt im Interaktionstest zum Merkmal Geschlecht identifiziert und einen unterschiedlichen Zusatznutzen ausgesprochen.</p> <p>Seitens der medizinischen Fachwelt unterscheidet die aktuelle S3 Leitlinie "Malignes Melanom; Diagnostik, Therapie und Nachsorge" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. keine geschlechterspezifische medikamentöse Therapie (4).</p> <p>Da offenkundig eine (patho-)physiologische Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen fehlt, hat der G-BA hat in seiner Beschlussfassung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen (5, 6).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>2. Art und Konsistenz zur Aussagesicherheit, Subgruppenbildung und Extrapolation von Ergebnissen im Vergleich zu vorherigen Nutzenbewertungen</b></p> <p>Die zweite Anmerkung betrifft die Rationale und Konsistenz der Schlussfolgerungen nach Auffälligkeiten in der Interaktionstestung in der Endpunktdomäne Mortalität beim Merkmal Geschlecht über verschiedene Nutzenbewertungen.</p> <p>So gab es bei Trametinib einen Beleg (Interaktion: 0,025, 2. Datenschnitt, 13.03.2015) für eine Interaktion bei dem Merkmal Geschlecht. Bei der Zusatznutzenkategorisierung orientierte sich das IQWiG nach den im Methodenpapier beschriebenen oberen Konfidenzintervallgrenzen (7). Für Frauen wird ein erheblicher Zusatznutzen und für Männer kein Zusatznutzen attestiert. In der Gesamtpopulation liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor.</p> <p>Bei Nivolumab gab es einen Hinweis (Interaktion: 0,187) für eine Interaktion beim Merkmal Geschlecht. Bei der Zusatznutzenkategorisierung orientierte sich das IQWiG nach den im Methodenpapier beschriebenen oberen Konfidenzintervallgrenzen. Für Männer wird ein erheblicher Zusatznutzen (HR: 0,34 [0,22; 0,54] <math>p &lt; 0,001</math>), für Frauen ein geringer Zusatznutzen beschrieben (HR: 0,56 [0,33; 0,95] 0,028).</p> <p>In der Gesamtpopulation liegt für die Mortalität ein erheblicher Zu-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>satznutzen (HR: 0,42 [0,30; 0,60] &lt; 0,001) vor.</p> <p>In beiden Fällen werden die Einzelergebnisse für Männer und Frauen betrachtet. Es erfolgt keine Extrapolation des Ergebnisses für die Gesamtpopulation auf eine einzelne Subgruppe.</p> <p>In der aktuellen Nutzenbewertung zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab liegt in der Metaanalyse ein erheblicher Zusatznutzen in der Mortalität vor (0,64 [0,49; 0,82]; &lt; 0,001)</p> <p>Das IQWiG beschreibt für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studien CA209-067 und CA209-069 zusammen einen Hinweis (Interaktionstest: <math>p = 0,106</math>) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. In der Subgruppe Frauen zeigt sich anhand der Daten kein Zusatznutzen.</p> <p>Auszug aus der IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p>„Für Frauen zeigt sich in beiden Studien ein numerischer Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab, jedoch zeigt sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Gesamtpopulationen der beiden Studien ist das Ergebnis statistisch signifikant. Da nur ein Hinweis auf und kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, ist der Zusatznutzen für</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nivolumab + Ipilimumab bei Frauen nicht grundsätzlich infrage zu stellen, jedoch mit größerer Unsicherheit behaftet. Deswegen wird die Aussagesicherheit von Beleg auf Hinweis herabgestuft. In der vorliegenden Datensituation kann das Ausmaß des Zusatznutzens für Frauen weder anhand des Gesamtschätzers der Studie noch anhand des Effektschätzers der Subgruppe bestimmt werden. Somit ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab.“</p> <p>Nachdem die Ergebnisse für Männer und Frauen einzeln ausgewiesen werden, erfolgt demnach eine Extrapolation des Ergebnisses der Gesamtpopulation auf das Ergebnis der Subgruppe Frauen.</p> <p>Da Roche eine nachträgliche, vorher nicht präspezifizierte und gepowerte Subgruppenbildung als methodisch nicht adäquat erachtet, begrüßt die Roche, dass der Effekt der Gesamtpopulation im aktuellen Verfahren betrachtet wird und auf die Subgruppe Frauen extrapoliert wird.</p> <p>Aus den unterschiedlichen Herangehensweisen des IQWiGs bleibt dennoch unklar nach welchem Algorithmus die Trias Aussagesicherheit, Subgruppenbildung nach Interaktionseffekten und Extrapolation von Ergebnissen bewertet werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. (Stand 12.09.2016). 2016.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. (Stand 13.10.2015). 2015.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. (Stand 28.12.2015). 2015.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, 2016. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html> (Zugriff am: 05.10.2016).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Nivolumab (Stand 07. 01.2016). 2016.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Trametinib (Stand 17.03.2016). 2016.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015.

### 5.10 Stellungnahme der Astra Zeneca GmbH

Datum	06. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i> <i>Tinsdaler Weg 183</i> <i>22880 Wedel</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.09.2016 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Nivolumab (Nivolumab BMS/Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom nehmen. Bei Nivolumab und Ipilimumab handelt es sich um immunonkologische Wirkstoffe. AstraZeneca verfügt ebenso über immunonkologische Wirkstoffe, die derzeit in mehreren klinischen Studien bei diversen Tumorentitäten untersucht werden und ist daher von dem Verfahren betroffen.</p> <p><b>Ausschluss von Endpunkten in der Nutzenbewertung</b></p> <p>Der Hersteller hat im Dossier statistisch signifikante Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) präsentiert: HR für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Ipilimumab: 0,40 (95 %-KI: 0,31; 0,51 <math>p &lt; 0,0001</math>) in der Studie CA209-067 und 0,35 (95 %-KI: 0,21; 0,59; <math>p &lt; 0,0001</math>) in der Studie CA209-069 zum 24-Monats-Datenschnitt (1).</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier präsentierten Ergebnisse zu den Endpunkten PFS, objektive Ansprechrate (ORR), bestes Ansprechen insge-</p>	<p><b>Zu: „Ausschluss von Endpunkten in der Nutzenbewertung“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>samt (BOR) in der Nutzenbewertung nicht (2).</p> <p><b>PFS als patienten-relevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung onkologischer Indikationen.</b></p> <p>Stellt sich in klinischen Studien heraus, dass das zu untersuchende Arzneimittel einen Effekt zeigt, kann man den Patienten den Zugang zu diesem Medikament nach Progress aus ethischen Gründen nicht verwehren (3; 4). Somit ist anzunehmen, dass die meisten der Patienten, die im Kontrollarm einen Progress erleiden, im weiteren Verlauf der Studie mit dem zu untersuchenden Arzneimittel behandelt werden. Bei der statistischen Auswertung des Endpunkts OS wird in den meisten Fällen eine Intention-to-treat Auswertung gefordert. Das bedeutet, dass Patienten in den Gruppen ausgewertet werden, welchen sie zu Beginn der Studie zugeteilt worden sind. Da Patienten im Kontrollarm nach Progress mit dem zu untersuchenden Medikament behandelt werden, gehen bei der Auswertung des Kontrollarms auch die Effekte der medizinischen Intervention nach Therapiewechsel ein. Dies kann dazu führen, dass bei dem Endpunkt OS keine statistische Signifikanz erreicht werden kann, da der Effekt des zu untersuchenden Arzneimittels unterschätzt wird (3).</p> <p>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) beschreibt in der <i>Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products</i> die Relevanz des Endpunkts PFS. Zwar ist das Gesamtüberleben</p>	<p><b>Zu: „PFS als patienten-relevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung onkologischer Indikationen“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

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

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. **KGaA, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 4 E. [Online] 06. Juli 2016. [Zitat vom: 06. Oktober 2016.] [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07\\_Modul4E\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07_Modul4E_Nivolumab.pdf).
2. **Gesundheitswesen, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im.** Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Online] 12. September 2016. [Zitat vom: 06. Oktober 2016.] [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab\\_D-241.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf).
3. **Aidelsburger, P. und Wasem, J.** Kosten-Nutzen-Bewertungen. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. [Online] Juli 2008. [Zitat vom: 02. Dezember 2015.] <https://www.pa-gesundheit.de/pdf/KNB/03/4.2-Gutachten-Onkologie.pdf>.
4. **Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische.** Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. [Online] August 2013. [Zitat vom: 02. Dezember 2015.] [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf).
5. **Agency, European Medicines.** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal. [Online] 13. December 2012. [Zitat vom: 02. Dezember 2015.] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Nivolumab (nAWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Oktober 2016  
von 10.00 Uhr bis 10.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Kupas  
Herr Neugebauer  
Herr Nouvertné  
Herr Dr. Sickmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Kaskel  
Frau Dr. Sahakyan

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

Frau Barth

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

Herr Henschel  
Frau Dr. Krühn

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

Herr Prof.Dr. Gutzmer  
Herr Prof. Dr. Weichenthal

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (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 im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir führen wieder einmal ein mündliches Anhörungsverfahren im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 35a durch; dabei geht es heute wieder um Opdivo und ein neues Anwendungsgebiet in Kombination mit Ipilimumab.

Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. September 2016, die Ihnen allen bekannt ist und zu der auch eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen ist. Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH und zum anderen die DGHO, dann die ADO, dann Novartis Pharma GmbH, dann Roche Pharma AG, ferner MSD SHARP & DOHME, dann Medac, dann der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und weiter AstraZeneca und Pierre Fabre Pharma GmbH.

Für die heutige Anhörung angemeldet ist zum einen Herr Professor Dr. Gutzmer für die ADO – er ist da, jawohl –, zum anderen Herr Professor Dr. Weichenthal ebenfalls für die ADO – er ist auch da –, weiter Frau Dr. Kupas von Bristol-Myers Squibb – ja –, dann Herr Neugebauer – er ist auch da –, dann Herr Nouvertné – ja –, dann Herr Dr. Sickmann ebenfalls von Bristol-Myers – ja –, ferner Herr Erdmann von Medac – ja –, dann von MSD Herr Dr. Kaskel – ja – und Frau Dr. Sahakyan – ja –, dann Frau Barth von Novartis – ja –, weiter von Roche Herr Henschel – ja – und Frau Dr. Kröhn – ja – und schließlich Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Es folgen die üblichen geschäftsleitenden Hinweise: Wir führen wieder Wortprotokoll. Vor diesem Hintergrund bitte ich darum, dass Sie jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation, Fachgesellschaft oder Institution nennen und das Mikrofon benutzen.

Wir werden uns heute schwerpunktmäßig mit der Dossierbewertung des IQWiG beschäftigen. Einige wichtige Punkte will ich vorweg ansprechen, über die wir uns unterhalten sollten, weil sie auch in den Stellungnahmen sehr stark adressiert worden sind. Das ist zum einen die Frage: Spiegelt die festgelegte ZVT noch den aktuellen therapeutischen Standard wider? Da hat es ja sehr dramatische und gravierende Veränderungen gegeben.

Zum anderen sind es folgende Fragen: Kann aus den vorgelegten Daten auch ein Zusatznutzen für Patienten mit der BRAF-V600-mutierten Tumorsituation abgeleitet werden? Ist es sachgerecht, einen Zusatznutzen für Männer und Frauen zu differenzieren? Sehr wichtig ist folgende Frage: Wie wird das Nebenwirkungspotenzial der Kombination von den Fachgesellschaften eingeschätzt, insbesondere im Vergleich zu einer Nivolumab-Monotherapie?

Darüber hinaus sollten wir uns noch einmal etwas mit der nicht einstimmig ergangenen EMA-Zulassungsempfehlung beschäftigen. Hierin wurde problematisiert, dass es keinen OS-Vorteil gegenüber einer Nivolumab-Monotherapie gegeben habe. Weiter wurde auch hier das hohe Risiko für schwere Nebenwirkungen adressiert, und aus diesem Zusammenhang stellt sich eben wieder die Frage, die ich zuvor auch schon adressiert hatte: Welche Patienten können konkret von der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie profitieren, vor allen Dingen mit Blick auf die Nebenwirkungspotenziale, die ja ebenfalls von Stellung-

nehmern adressiert worden sind? Dies sind meines Erachtens die Kernfragen, über die wir sprechen müssen und sprechen sollten.

Ich gebe zunächst Herrn Neugebauer die Möglichkeit, kurz einzuführen, und dann würden wir in unsere übliche Frage- und Antwortrunde eintreten. – Herr Neugebauer, bitte schön.

**Herr Neugebauer (BMS):** Einen wunderschönen guten Morgen, Herr Vorsitzender, meine Damen, meine Herren!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderschön ist übertrieben, schön reicht.

**Herr Neugebauer (BMS):** Wir freuen uns – Sie hatten es schon erwähnt, Herr Professor Hecken –, heute mit Ihnen über den Wirkstoff Nivolumab zu sprechen. Es ist übrigens heute das fünfte Mal, dass wir mit diesem Wirkstoff bei Ihnen sind; es geht um das fünfte Indikationsgebiet.

Bevor ich kurz auf unsere Punkte eingehe, möchte ich meine Kollegin und meine Kollegen vorstellen, wenn Sie erlauben, die heute gemeinsam mit mir hier sind, um Ihre Fragen zu beantworten und Ihnen weitere Hintergrundinformationen zur Kombinationstherapie zu geben. Frau Dr. Kupas links von mir ist für Methodik und Statistik zuständig. Herr Dr. Sickmann – links außen, medizinische Abteilung – befasst sich seit Längerem mit diesem Indikationsgebiet. Herr Nouvertné zu meiner Rechten steht Ihnen für die Fragen zum Dossier zur Verfügung.

Meine Damen, meine Herren, erlauben Sie mir nun einige Anmerkungen zur kombinierten Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab. Sowohl Nivolumab als Ipilimumab haben als Monotherapie bereits die frühe Nutzenbewertung durchlaufen; das haben wir gerade schon gehört. Mit beiden Monotherapien gibt es mittlerweile eine breite Erfahrung in der klinischen Praxis. Erstmals ist jetzt die kombinierte Anwendung der beiden Substanzen möglich. Die Wirkstoffe machen sich natürlich die Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und sie auch zu zerstören. Dabei beeinflussen Nivolumab und Ipilimumab unterschiedliche Signalwege in verschiedenen Phasen der Immunantwort. Daher wirken beide Mechanismen synergistisch auf die Aktivierung des Immunsystems. Dies halte ich für sehr wichtig.

Nun zum Kern der Nutzenbewertung: Worum geht es? Im Wesentlichen möchten wir heute, Ihr Einverständnis, sehr geehrter Herr Professor Hecken, vorausgesetzt, bezüglich des IQWiG-Berichts gern folgende Themenbereiche mit Ihnen besprechen. Sie hatten einige schon erwähnt; sie decken sich. Das Erste, worüber wir heute sprechen wollen, sind Aspekte der Datenschnitte und Angaben zu den unerwünschten Ereignissen. Das Zweite ist die Relevanz des vom IQWiG hervorgehobenen geschlechtsspezifischen Unterschieds in der Wirksamkeit. Drittens geht es um Ipilimumab als geeignete ZVT auch bei Patienten mit Tumoren, die eine BRAF-Mutation aufweisen.

Zu Punkt 1: Hinsichtlich der Kritik an den bereitgestellten Daten zu unerwünschten Ereignissen ist festzuhalten, dass mit dem Dossier für die Nebenwirkungen diejenigen primären Datenschnitte vollständig eingereicht wurden, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung zur Verfügung standen; ich betone, zum Zeitpunkt der Dossiererstellung. Zusätzlich wurden dem G-BA mit der schriftlichen Stellungnahme die jetzt verfügbaren Angaben zur Verträglichkeit aus dem 24-Monats-Datenschnitt der Studie CheckMate 069 übermittelt. Diese Daten belegen aufgrund ihrer Konsistenz die Aussagekraft der früheren Datenschnitte. Sie zeigen, dass der

positive Effekt im Sinne eines erheblich verlängerten Überlebens nicht durch Nebenwirkungen aufgehoben wird.

Nun zu Punkt 2, der Thematik des geschlechtsspezifischen Unterschieds: Für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab hat das IQWiG für die Population der nicht vorbehandelten Patienten ohne BRAF-Mutation einen Zusatznutzen anerkannt. Es unterscheidet jedoch – dies ist wichtig – im Ausmaß nach Geschlecht. Bei männlichen Patienten sieht das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei weiblichen Patienten sei der Zusatznutzen nicht quantifizierbar, maximal jedoch beträchtlich.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, hier gibt es nach unserer Sichtweise keinen Grund dafür, Männer und Frauen getrennt zu betrachten. Eine abschließende medizinische Erklärung gibt es nach unserem Kenntnisstand hierzu auch nicht. Jedenfalls wird in nationalen und auch in internationalen Leitlinien hierbei keine Unterscheidung getroffen. Zudem sind die Auswirkungen auf die Patientenversorgung, die eine solche Trennung zur Folge hätten, aus unserer Sicht zu bedenken.

Ich komme zu Punkt 3, den ich eingangs kurz aufgeführt habe: Hinsichtlich der Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit BRAF-Mutation ist unseres Erachtens auch der Vergleich gegenüber Ipilimumab angemessen. Durch die speziellen Wirkmechanismen auf Zellen des Immunsystems ist die Wirkung der Checkpoint-Inhibitoren weitgehend unabhängig von spezifischen Mutationen des Tumors, die seine Teilungsrate erhöhen. Ipilimumab ist in der Indikation „Fortgeschrittenes Melanom“ und unabhängig vom BRAF-Status zugelassen. Aus unserer Sicht kann Ipilimumab in dieser Population daher eine geeignete Vergleichstherapie sein. Demnach wäre unserer Meinung nach die Herleitung des Zusatznutzens aus der Gesamtpopulation der beiden vorgelegten Studien zweckmäßig. Damit sind Patienten mit und ohne BRAF-Mutation erfasst. Zusammengefasst lässt sich daher nach unserer Meinung sagen, dass der Checkpoint-Inhibitor unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus des Tumors wirkt.

Abschließend möchten wir zur Teilpopulation der vorbehandelten Patienten darauf hinweisen, dass die EMA für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, übrigens ähnlich wie bei BRAF- und MEK-Inhibitoren, also Inhibitorenkombinationen, von einer Übertragbarkeit der Daten von Patienten mit Vorbehandlung auf Patienten ohne Vorbehandlung ausgeht.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns, jetzt Ihre Fragen zu beantworten und mit Ihnen zu diskutieren, und ich hoffe, dass wir nach der Anhörung Ihre Fragen zufriedenstellend beantwortet haben werden, auch ergänzend zu den Punkten, die Sie, Herr Professor Hecken, eingangs noch zusätzlich auf die Agenda gesetzt haben. Ich freue mich, nun mit Ihnen in Dialog zu treten. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, Herr Neugebauer. – Ich gucke in die Runde. Fragen! – Keine. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen, Herr Neugebauer. Ich würde gerne auf die verfügbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen zu sprechen kommen. In diesem Zusammenhang haben wir in unserer Dossierbewertung zwei Probleme beschrieben, zum einen das Problem, das Sie angesprochen haben, dass wir für die unerwünschten Ereignisse zu den späten Datenschnitten keine Auswertungen hatten. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme zu einem Datenschnitt aus der kleineren Studie – das ist die Studie 69 – Daten zum Datenschnitt 25. Februar 2016 nachgereicht. Das hätte also durchaus für das Dossier zur

Verfügung gestanden. Sie haben erneut keine Daten für die späten Datenschnitte der großen Studie, der 67-er, nachgereicht.

Wenn ich mir die Planung beider Studien, die Protokolle, die Analysepläne ansehe, sehe ich keinen Unterschied in der Planung dieser beiden Studien und in der Wertigkeit der Datenschnitte. Deshalb ist mir unklar, wieso Sie die Langzeit-UE-Daten ausschließlich für die kleine Studie und nicht auch für die große Studie vorgelegt haben. Vielleicht können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Dazu sage ich sehr gerne etwas. – Bei der 67-er Studie war dieser OS-Datenschnitt ein komplett ungeplanter Datenschnitt, der von der EMA angefordert wurde, und da gab es kein Cleaning für alle anderen Endpunkte. Das heißt, diese Verträglichkeitsdaten liegen überhaupt noch nicht vor. Deswegen konnten wir sie auch nicht einreichen; da haben wir wirklich nur das OS. Bei der 69-er Studie haben wir für die Stellungnahme zu diesem Datenschnitt extra noch einmal die UE-Ergebnisse angefordert, weil auch dies ein reiner OS-Datenschnitt war und somit auch keine UE-Daten vorlagen. Natürlich werden sie weiter erhoben; aber die Datenbank wurde für den Datenschnitt nicht komplett geschlossen, und deswegen gibt es diese Auswertung auch nicht.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, aber das ist jetzt meine Frage. Sie sagen, Sie haben in der kleinen Studie diese Auswertung angefordert, Sie haben in der großen Studie die Auswertung nicht angefordert. Dieser Unterschied ist mir nicht klar. Es ist richtig, wenn man in den SAP hineinschaut, findet sich da, dass OS regelhaft immer wieder analysiert werden soll. Aber mir ist nicht klar, warum Sie ausschließlich für die kleine Studie die Langzeit-UE-Daten hier vorgelegt haben.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Das ist richtig. Für die 67-er Studie stand der geplante Datenschnitt zu 28 Monaten jetzt an; die Datenbank ist auch geschlossen. Da werden demnächst auch UE-Ergebnisse verfügbar sein. Da war es wirklich ein ganz reiner OS-Look. Die Datenbank war für die Safety gar nicht gecleant. Das heißt, wir konnten sie auch nachträglich für die Stellungnahme nicht anfordern, weil das Cleaning nicht stattgefunden hatte.

**Frau Dr. Wieseler:** Im Gegensatz dazu hatte das Cleaning für die kleinere Studie stattgefunden?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Da haben sie die komplette Datenbank wirklich richtig geschlossen – das war ja ein prädefiniertes Datenbankschluss – und haben alles gecleant, und deswegen konnte man die Safety auch auswerten. Bei der 67-er Studie fand das nicht statt, weil das wirklich eine reine OS-Anfrage für die EMA war.

**Frau Dr. Wieseler:** Okay, vielen Dank. Wie gesagt, aus dem Protokoll ist kein Unterschied in der Planung der beiden Studien sichtbar.

Ich habe eine zweite Frage zu den unerwünschten Ereignissen; das haben wir auch in unserer Dossierbewertung beschrieben. Wir werten ja Subpopulationen der Studie aus, eben diejenigen, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie relevant ist. Sie haben für die kleinere

Studie die spezifischen UEs für diese Subpopulation ausgewertet, für die größere nicht. Deshalb war es uns in der Dossierbewertung nicht möglich, die spezifischen UEs für die größere Studie zu beschreiben. Sie haben auch mit der jetzigen Stellungnahme die UEs für die relevante Subpopulation der größeren Studie nicht vorgelegt. Können Sie das noch einmal begründen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ja, sehr gerne. In der 69-er Studie war es so, dass die BRAF-Wildtyp-Population eine geplante Auswertepopulation in der Studie war und diese spezifischen UEs in dem Studienbericht dargestellt sind. Das war bei der 67-er nicht der Fall. Wir haben für das Dossier aktiv keine spezifischen UEs dargestellt, weil in den Gesamtkategorien all diese UEs mitgezählt sind. Unseres Erachtens gibt es für jedes Medikament spezifische UEs auf der einen Seite und auf der anderen Seite, wobei die Gesamtsumme für uns relevant ist, um an dieser Stelle das UE-Profil zu bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Nun haben Sie ja in der Dossierbewertung gesehen, dass wir diese spezifischen UEs durchaus für relevant halten. Es ist ja auch ein Standard in diesen Verfahren, dass wir das immer wieder diskutieren. Deshalb hätte ich eigentlich erwartet, dass Sie das mit der Stellungnahme zur Verfügung stellen.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wie gesagt – ich kann mich da nur wiederholen –, wir zeigen eben die Gesamtkategorie, weil wir einfach denken, dass da alle UEs auf beiden Seiten mitgezählt sind, und man kann diese Gesamtkategorien, diese drei patientenrelevanten Kategorien, benutzen, um das UE-Profil an dieser Stelle zu bewerten, und die einzelnen spezifischen UEs sind darin enthalten. Man würde sie dann auch doppelt zählen, und deswegen haben wir speziell diese einzelnen UEs nicht nachgereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften; dann bekommt Frau Dr. Grell das Wort.

Zum einen würde ich gern noch einmal auf das zurückkommen, was ich eingangs gesagt habe. Erste Frage: Wie bewerten Sie den Stellenwert von Ipilimumab in der Patientengruppe 1b, also bei den nicht vorbehandelten mit BRAF-V600-Wildtyp-Tumor?

Zweite Frage: Sie haben sich dahin gehend eingelassen, dass Sie auch keine Plausibilität für eine geschlechtsspezifische Bewertung sehen und deshalb eine geschlechtsunabhängige Bewertung des Zusatznutzens vorschlagen. Vielleicht könnte man dazu noch ein paar Takte sagen?

Dann sagen Sie: In der aktuell zugelassenen Kombination finden sich vermehrt Nebenwirkungen im Bereich autoimmunvermittelter Entzündungsreaktionen verschiedener Organe, die in den meisten Fällen in ihren Profilen sicher zu beherrschen sind; in manchen Fällen können aber behandlungspflichtige Restzustände persistieren. Vielleicht kann man das auch noch ein wenig konkreter machen, weil das eben ganz wichtige Punkte für eine Bewertung sind.

Ich weiß nicht, wer das machen möchte. – Ja, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Zu Ihrem ersten Punkt: Bei BRAF-positiven Patienten in der First-Line-Situation, also nicht Vorbehandelten, spielt Ipilimumab – so muss man klar sagen – derzeit eine untergeordnete Rolle. Wenn nicht irgendwelche besonderen Umstände vorliegen, wird man entweder BRAF therapieren, also BRAF-Inhibition mit MEK kombiniert, oder man würde auf eine Immun-Checkpoint-Blockade mit PD-1 gehen. – Der zweite Punkt –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Darf ich da gerade kurz eine Nachfrage zulassen?

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Ja.

**Herr Müller:** Würden Sie das bitte hinsichtlich konkreter Substanzen, welche Sie sich da unter den erwähnten Kategorien vorstellen, noch einmal ein bisschen konkretisieren?

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Ach so, ja. – Wir haben für die BRAF-mutierten Patienten derzeit zwei Kombinationen zugelassen, zum einen Dabrafenib, also BRAF-Hemmer, plus Trametinib, und zum anderen Vemurafenib plus Cobimetinib. Beide Kombinationen sind in etwa gleich gut wirksam, haben ein etwas anderes Nebenwirkungsprofil, und dementsprechend wird bei BRAF-positiven Patienten, insbesondere dann, wenn sie eine relativ hohe Tumorlast haben, die eine oder die andere Kombination indiziert sein.

Gleiches gilt für die PD-1-Blocker. Da haben wir neben dem hier heute diskutierten Nivolumab auch das Pembrolizumab zugelassen – hier haben ebenfalls beide Substanzen ähnliche Wirkung und ein ähnliches Nebenwirkungsprofil –, sodass auch für BRAF-positive Patienten hier eine Indikation gestellt wird, also relativ viele Optionen für diese Patienten in der First-Line-Situation bestehen, während Ipilimumab sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Verträglichkeit im Grunde genommen hinter diesen Optionen zurückbleibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Für einen geschlechtsspezifischen Unterschied sowohl in der Wirksamkeit als auch in dem Nebenwirkungsprofil, insbesondere hinsichtlich der autoimmunen Nebenwirkungen, sehen wir im Moment schlichtweg keine Evidenz. Das heißt, die Plausibilität ist gar nicht der erste Grund. Der erste Grund ist zunächst einmal, dass wir keine relevanten Unterschiede sehen. Dazu kommt dann, dass man auch aus Plausibilitätsgründen solche nicht heranziehen würde, um hier insbesondere in der Indikationsstellung und auch in dem zu erwartenden Nutzen für diese Patienten einen Unterschied zwischen Männern und Frauen zu machen.

Der dritte Punkt betraf die autoimmunen Nebenwirkungen. Hierbei haben wir im Grunde genommen aus der Erfahrung mit Ipilimumab und auch mit den PD-1-Blockern relativ viel gelernt, sodass es im Prinzip in der Praxis, wenn es an erfahrenen Zentren durchgeführt wird, eigentlich weitgehend ohne lebensbedrohliche Schäden beherrschbar ist, was die Nebenwirkungen angeht, sofern das Management gut eingehalten wird.

Unter den autoimmunen Nebenwirkungen ist es insbesondere die Entzündung der Hirnanhangsdrüse, die Autoimmunhypophysitis, die trotz der Beherrschbarkeit nach dem Therapieren oder nach dem Abklingen der akuten Symptome immer noch Funktionsausfälle hat, so-

dass diese Patienten im Grunde genommen langfristig, womöglich lebenslang, mit Kortison substituiert werden müssen, was das normale Alltagsleben nicht sonderlich einschränkt, was aber in Stresssituationen, bei Operationen, dann gegebenenfalls Anpassungen erfordert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe drei Fragen. Eine davon ist ganz einfach: Was verstehen Sie unter dem Cleanen, Säuberung der Datenbank bei UEs? Das weiß ich schlicht nicht. – Wollen Sie das erst beantworten, oder soll ich meine drei Fragen insgesamt stellen?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wenn man die Datenbank schließt, muss der Prüfarzt ja immer in ein Freitextfeld noch hineinschreiben, was das UE war; dann wird das kodiert, und dann werden die Metaterms eingesetzt. Das ist das sogenannte Cleaning, in dessen Rahmen abgeglichen wird: Stimmt das zu dem Metaterm? Hat der Prüfarzt da vielleicht nichts eingetragen? Dann muss man noch einmal zurückgehen, noch einmal fragen, was denn das konkrete UE war. Der Schweregrad wird vielleicht noch einmal abgefragt werden, wenn in der Datenbank Inkonsistenzen vorhanden sind. Das ist das sogenannte Cleaning, dass eben einfach offene Fragen noch geklärt werden, und dies hat nicht stattgefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kupas. – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Verstehe ich es richtig, dass Einschlusskriterien in die Studien war, dass die Tumore in Stage III, unresectable, waren, während dies bei Stage IV keine Voraussetzung war? Wir haben ja eine Reihe von Patienten mit M1a, die grundsätzlich gegebenenfalls für die Resektion infrage kämen.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Ja, Sie haben es richtig zusammengefasst. Die Nichtresezierbarkeit war ein Kriterium im Stadium III, aber nicht für das Stadium IV.

**Frau Dr. Grell:** Somit könnten also durchaus Patienten darunter sein, die wir in Deutschland resezierten würden. Haben Sie eine Vorstellung, wie groß dieser Anteil ist?

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Ich kann Ihnen diese Frage nicht beantworten. Möglicherweise kann dies aus dem Kreis der Fachgesellschaft geschehen, wenn es dort Erfahrungen aus der klinischen Praxis gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Gutzmer.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** In der Studie durften nur Patienten eingeschlossen werden, die nicht operabel waren, sowohl im Stadium III als auch im Stadium IV. Das war in den Ein- und Ausschlusskriterien so festgelegt. Wir haben ja an der Studie teilgenommen, und insofern müssten das Irrläufer sein. Eigentlich muss ein interdisziplinäres Tumorboard festlegen, dass das ein Patient ist, der für eine medikamentöse Therapie infrage kommt, nicht für eine operative, und erst dann ist er für eine solche Studie geeignet.

**Frau Dr. Grell:** Ich glaube, die Frage an Sie war: Wie viele Patienten im Stadium M1a sind operabel?

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Wie gesagt, dieser Filter müsste schon vorgeschaltet gewesen sein. Ich würde aus der Erfahrung sagen – dazu gibt es keine guten Statistiken –, vielleicht zehn, 20 Prozent.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine weitere Frage. Ich habe mir die Baseline-Charakteristika der beiden Studien angesehen und sehe doch erhebliche Unterschiede, die aus meiner Sicht gegebenenfalls auch prognostisch relevant sein könnten. Bei M1c liegen die Unterschiede ungefähr um 20 Prozent herum. Auch beim ECOG gibt es Unterschiede, beim ULN gibt es Unterschiede. Von daher stellt sich die Frage, ob man diese Studien eigentlich metaanalytisch zusammenfassen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich habe jetzt die genauen Zahlen zu den Baseline-Kriterien nicht im Kopf. Wir haben uns das aber angeschaut und festgestellt, dass die Studien homogen genug sind, um sie zusammenzufassen. Auch die Metaanalyse zeigt in beiden Fällen keinen Hinweis auf Heterogenität. Selbstverständlich haben wir aber zusätzlich auch die Einzelstudien im Dossier dargestellt, sodass man sie ebenfalls anhand der Ergebnisse bewerten kann. Aber sie sind durchaus konsistent, und so denken wir, dass diese Unterschiede in prognostischen Faktoren keinen solchen Einfluss haben, als dass man das nicht metaanalytisch zusammenfassen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Neugebauer, bitte.

**Herr Neugebauer (BMS):** Ich würde, wenn Sie es mir erlauben, gern noch einmal auf die Forderung von Frau Wieseler vom IQWiG zurückkommen, die die unerwünschten Ereignisse eingangs in der Liste gesplittet aufgeführt haben möchte. Wenn dies für Sie wichtig ist, werden wir das natürlich nachreichen. Allerdings ist dies aus unserer Sicht methodisch nicht korrekt. Aber wenn Sie das noch einmal haben möchten, würden wir Ihnen das jetzt gerne nachreichen. – An dieser Stelle vielleicht nur noch einmal die Bemerkung für das Protokoll: Das ist für uns kein Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Neugebauer. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. –Wir haben noch eine Frage dazu. Sie haben mit dem QLQ-C30 Lebensqualitätsdaten erhoben. In der Studie 067 gibt es durchaus ein unterschiedliches Bild.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, können Sie ins Mikrofon sprechen? Wir bekommen sonst hier Probleme.

**Frau Teupen:** Okay. – Ist es jetzt besser zu hören? – Noch einmal von vorne: Sie haben erfreulicherweise in der Studie 067 Daten zur Lebensqualität erhoben. Das Bild ist von den Ergebnissen her durchaus heterogen. Jetzt noch einmal bezogen auf die unerwünschten Ereignisse: Haben Sie auch in der Studie 069 Daten dazu erhoben? Es ist nur zu sehen, dass es nicht verwertbare Daten sind. Haben Sie das erhoben? Gibt es da irgendwie einen Trend, den man sehen kann? Das ist eine kleinere Studie; aber das wäre vielleicht zur Einschätzung ganz sinnvoll.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir haben in beiden Studien Lebensqualitätsdaten erhoben, wir haben sie auch im Dossier dargestellt. In der 69-er Studie haben die Rücklaufquoten nicht ganz die 70 Prozent erreicht; deshalb haben wir sie nicht metaanalytisch zusammengefasst. Die Einzelstudien sind aber dargestellt, und die Ergebnisse sind auch konsistent. Wir sehen eigentlich keinen Unterschied im Vergleich zu Ipilimumab, und der Punktschätzer ist einmal rechts und einmal links von der Eins, was natürlich ist, wenn man keinen Unterschied sieht. Aber die Ergebnisse sind allesamt konsistent, auch bei der 69-er Studie.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich würde gern in Bezug auf ein paar Punkte, die jetzt angesprochen wurden, noch einmal nachhaken. Die erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Safety-Daten aus der größeren, der CheckMate-67-Studie richtet sich darauf, ob Sie da eine Vergleichbarkeit von Datenschnitten sehen, die zeitlich sehr weit auseinander liegen. Sie haben ja alles erklärt, beispielsweise, dass der Datenschnitt nicht geplant war und dass das Data-Cleaning aufwendig ist; aber man kann es ja im Prinzip machen. Vielleicht können Sie dazu ein, zwei Worte sagen, insbesondere – das können vielleicht auch die Fachgesellschaften – mit Fokus darauf, wann unter diesen Therapien die Nebenwirkungen auftreten, also unter der Kombinationstherapie versus Monotherapie. Sie haben ja ein paar Wochen Verzögerung. Wann treten sie auf? In welchem Zeitraum rechnet man sozusagen mit deren Auftreten?

Nach dieser ersten Frage habe ich eine Frage an die Fachgesellschaften, vielleicht auch an Sie, wenn Sie aus medizinischer Sicht dazu etwas sagen wollen, nämlich eine Frage zu den immunvermittelten Nebenwirkungen. Könnten Sie vielleicht noch irgendetwas zur Pneumonitis sagen, die als Nebenwirkung ja auch wichtig ist, zur Beherrschbarkeit usw., sowie etwas insbesondere zu den endokrinen Nebenwirkungen, die ja nicht reversibel sind?

Können Sie zudem noch etwas zur Hypophysitis und zu Ihren Erfahrungen hinsichtlich der Substitution sagen? Wenn die ganze Hypophysenachse ausfiel, dann müsste man ja sehr viele Sachen substituieren. Thyreoiditis ist wahrscheinlich unproblematischer, das macht man ja häufig; aber das ist nicht ganz einfach. Wenn Sie dazu und vielleicht noch kurz zur Therapie der autoimmunen Nebenwirkungen etwas sagen könnten, insbesondere zu Steroiden und vielleicht auch zur Rolle von Infliximab, wann man das nehmen kann und wann nicht!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich gehe zunächst einmal auf die Datenschnitte und die Konsistenz der Ergebnisse ein.

Wir haben bei der 69-er Studie einen 6-Monats-Datenschnitt und einen 24-Monats-Datenschnitt dargestellt, und wir sehen zwischen diesen beiden Datenschnitten, dass ganz wenige Patienten neu mit Ereignissen hinzugekommen sind. Das sind maximal vier Patienten in einer der Kategorien, die eben neu hinzugekommen sind. Bei der 67-er Studie haben wir einen 9-Monats-Datenschnitt, also etwas später als den 6-Monats-Datenschnitt, und somit denken wir, dass er voll bewertbar ist, auch wenn wir da den 24-Monats-Datenschnitt

nicht haben, weil einfach so wenige Patienten neu hinzukommen sind und das Gros der Ereignisse eigentlich in der frühen Zeit auftritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Gutzmer.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Zu den spezifischen Nebenwirkungen muss man Folgendes sagen: Das häufigste Nebenwirkung unter der Kombination ist die Autoimmuncolitis, und das merkt der Patient sehr schnell, insbesondere durch Diarrhoen. Hier ist das A und O, dass man es frühzeitig erkennt und frühzeitig mit Kortison gegensteuert. Dann ist Infliximab als Reservetherapie sozusagen nur in Ausnahmefällen von vielleicht 5 bis 10 Prozent der Patienten nötig. Aber entscheidend sind hier, wie gesagt, das frühzeitige Erkennen und Gegensteuern.

Die anderen Nebenwirkungen, die Sie angesprochen haben – Pneumonitis, Hypophysitis, Thyreoiditis –, treten deutlich seltener auf. Bei der Pneumonitis ist es so, dass der Patient da häufig Husten oder Dyspnoe angibt, man in der Bildgebung entsprechende Veränderungen sieht und dann auch frühzeitig mit Steroiden gegensteuert. Hier würde man kein Infliximab einsetzen; in der Regel lässt sich das mit Kortison beherrschen und ist dann auch zeitlich limitiert. Das heißt, nach zwei bis vier Wochen ist das in der Regel wieder im Griff.

Bei der Hypophysitis oder Thyreoiditis ist es so, dass es in der Regel bei der Hypophyse zum Ausfall des Hypophysenvorderlappens kommt, und dies bei etwa 30 bis 50 Prozent der Patienten dauerhaft. Es ist zwar selten; aber wenn es denn eintritt, dann muss man diese Hormone substituieren. Das sind insbesondere das Kortison und die Schilddrüsenhormone. Andere hormonelle Achsen sind in der Regel nicht betroffen, muss man sagen. Es kann einmal im Ausnahmefall auch die Geschlechtshormonachse betroffen sein; aber das ist eher die absolute Ausnahme. In der Regel betrifft es Schilddrüse und kortikotrope Achse. Bei der Thyreoiditis substituiert man natürlich die Schilddrüsenhormone.

Insgesamt ist das, wenn man es in erfahrenen Händen hat, wenn man diese Therapie und diese Nebenwirkungen kennt und den Patienten wirklich ausführlich danach befragt, etwas, das man in den Griff bekommt. Der Unterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie zeigt sich neben der Häufigkeit im Wesentlichen im zeitlichen Ablauf. Diese Nebenwirkungen treten bei Kombinationstherapie sehr viel früher auf, hierbei häufig schon nach der ersten oder zweiten Therapiegabe. Wir haben es uns zur Angewohnheit gemacht, dass wir die Patienten in den ersten zwölf Wochen der Therapie, wenn diese Dublette Nivolumab und Ipilimumab gegeben wird, wirklich wöchentlich sehen, wöchentlich befragen und ihnen wöchentlich Blut abnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Dr. Sickmann.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Ich möchte noch auf die Fragen von Frau Müller antworten. Sie hatten ja auch nach konkreten Daten zum Auftreten, zur Inzidenz der Nebenwirkungen über die Zeit, gefragt. Hier ist es bei der Kombination von Ipilimumab plus Nivolumab – wie für die Einzelsubstanzen Ipi und Nivo – so, dass Nebenwirkungen tatsächlich über einen langen Zeitraum und sogar noch nach Absetzen des Medikaments auftreten können. Aber das Gros der Nebenwirkungen tritt tatsächlich innerhalb der Kombinationstherapie im engeren Sinne oder kurz danach auf. Um dies mit Zahlen zu belegen: Beispielsweise beträgt bei Hautnebenwirkungen der mediane Wert für die Zeit bis zum ersten Auftreten 5,6 Wochen, für gastrointestinale Nebenwirkungen sind es 7,4 Wochen oder für hepatische Nebenwirkungen

ebenfalls 7,4 Wochen. In dieser Größenordnung bewegt es sich, sodass man das Gros der Nebenwirkungen tatsächlich innerhalb der ersten drei oder sechs Monate findet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Noch eine kleine Nachfrage. Ich fand es jetzt eben sehr informativ. Sie sagen also, im ersten halben Jahr ist ein Großteil da, und Sie können das auch durch die 24-Monats-Daten der 69-er Studie belegen. Das ist wichtig.

(Herr Dr. Sickmann nickt)

Ich habe noch eine kleine Nachfrage, vielleicht auch noch einmal an die Fachgesellschaften; auch Ihnen vielen Dank für die ausführliche Information. Es war für mich neu, dass hauptsächlich der Hypophysenvorderlappen betroffen ist. Wie ist es mit Steroiden, was ja die Standardtherapie ist, mit der die Nebenwirkungen, wie Sie sagen, in der Regel innerhalb von ein paar Wochen in den Griff zu bekommen sind? Gibt es da ein Problem mit der Wirksamkeit, weil wir hier praktisch über die Immunreaktion arbeiten, die wir ja verstärken, während Steroide sie dämpfen? Gibt es da Probleme? Vielleicht noch daran anknüpfend: Sehen Sie hier einen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Professor Gutzmer.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Es gibt die Analyse aus der 69-er Studie, wobei man diejenigen Patienten, die wegen Nebenwirkungen und dann auch Kortisongabe die Therapie abbrechen mussten, mit denjenigen verglichen hat, die die Therapie planmäßig durchführen konnten. Hier haben die Patienten, die abbrechen mussten, sogar etwas besser abgeschnitten, was das Überleben angeht, sodass wir davon ausgehen können, dass die Nebenwirkungen mit dem Ansprechen zusammenhängen. Ich würde jetzt nicht so weit gehen zu sagen, dass sie mit einem Ansprechen korreliert sind; aber die Patienten sprechen zumindest nicht schlechter an, haben nicht weniger Benefit als diejenigen Patienten, die nicht derart schwere Nebenwirkungen haben, als dass sie deshalb die Therapie abbrechen müssten.

Daten zur Korrelation von einzelnen Nebenwirkungen oder insgesamt von Nebenwirkungen mit dem Ansprechen gibt es so nicht. Sie sind weder für die einzelnen Substanzen noch für die Kombination so erhoben worden, was allerdings auch immer ein bisschen schwierig ist, weil man ja eine Lead time bias hat. Das heißt, hinsichtlich derjenigen Patienten, die etwas länger auf Therapie bleiben und die dann Nebenwirkungen bekommen, hat man sozusagen einen statistischen Bias darin. So etwas ist eben immer schwierig auszuwerten. Aber auch, wenn man das Time-adjustiert machte, sind solche Daten momentan eben nicht verfügbar.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Noch zwei Anmerkungen zu den verfügbaren Auswertungen zu UE: Frau Kupas, es ist richtig, dass Sie in den Gesamtraten in der kleinen Studie im späten Datenschnitt nicht viel sehen. Das heißt natürlich nicht, dass sich auf PT- und auf SOC-Ebene nicht etwas tun kann. Das sehen Sie einfach in den von Ihnen verfügbar gemachten Daten nicht. Wenn neue UEs bei Patienten auftreten, die schon andere UEs gehabt haben, dann sehen Sie dies in den Gesamtraten nicht.

Darüber hinaus möchte ich darauf hinweisen, dass wir hier eine sehr kleine Studie haben. Die relevante Population sind 71 und 37 Patienten. Dies ist mitnichten eine Patientenzahl,

die uns Sicherheit bezüglich der langfristigen UEs gibt. – Dies merke ich einfach noch einmal zur Eingeschränktheit der verfügbaren Datenlage an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte sich dazu äußern? Oder ist es einfach zur Kenntnis zu nehmen? – Frau Dr. Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Herr Sickmann hat es ja eben ausgeführt: Die Nebenwirkungen treten wirklich zum großen Teil im ersten halben Jahr auf. Wir haben dort einen 9-Monats-Datenschnitt. Das heißt, wir denken, dass wir da wirklich fast alle UEs dann auch in diesem Datenschnitt enthalten haben. Sie haben natürlich recht mit Ihrer Anmerkung, dass man das bei einzelnen UEs nicht sehen würde. Es sind aber so wenige Patienten, dass wir hier – auch nach dem, was wir medizinisch wissen – die Konsistenz einfach auch auf die 67-er Studie übertragen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak vom G-BA, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch einmal eine Frage an die ADO. Welche Patienten sehen Sie hier konkret, für die die Kombination speziell geeignet ist, und dies insbesondere in dem Zusammenhang, dass Sie ja gesagt hatten, dass für die Wildtyp-Patienten Nivolumab und Pembrolizumab mono eine Option sei, und dass die EMA dazu feststellt, dass für die Kombitherapie bisher kein OS-Vorteil gezeigt werde und eben auch die hohe Toxizität vorliege?

Eine andere Frage noch: In der Fachinformation wird auch noch auf eine PD-L1-Testung abgestellt. Können Sie sich dazu noch einmal äußern?

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Man muss sagen, in Bezug auf die Frage BRAF-positive und BRAF-negative Patienten und auch auf das Spektrum der Metastasierung im Stadium IV haben wir im Moment keine in irgendeiner Form belastbaren Parameter, nach denen wir wirklich sagen könnten, welche Patienten besonders geeignet wären. Sie haben das aus meiner Einlassung vorhin vielleicht auch ein wenig herausgehört, dass wir nicht mehr so wie früher sagen können, Patienten mit hoher Tumorlast und schnellem Progress sind dann eher für eine zielgerichtete Therapie, die anderen für eine Immuntherapie indiziert. Das haben wir derzeit nicht. Man muss die Frage also im Grunde zunächst einmal von der positiven Seite aus verneinen. Wir haben keine Positivselektoren für diese Immunkombination.

Ihre weitere Frage bezog sich auf die PD-L1-Testung. Es gibt im Prinzip relativ plausible Daten, die zeigen, dass die Expression des PD-1-Liganden auf den Tumorzellen eine Auswirkung auf die Wirksamkeit der Therapie hat. Es gibt ja bei anderen Indikationen durchaus eine Umsetzung dieses Phänomens in die Indikationsstellung. Dazu haben wir beim Melanom im Moment eine extrem heterogene Datenlage. Das heißt, wir sehen, dass Patienten, die PD-L1-negativ sind, von dieser Therapie profitieren können, und wir wissen im Moment nicht genau, warum. Das liegt auch daran, dass kein zwischen den verschiedenen Studien und auch zwischen den verschiedenen Substanzen standardisiertes Verfahren zur Quantifizierung der PD-L1-Expression vorliegt, sodass wir also im Moment aus unserer Sicht keine praktische Umsetzung dieser in der Fachinformation und auch in der Diskussion bei der EMA vorhandenen Information zur PD-L1-Expression bei Tumoren haben.

Diese Frage muss man also ein bisschen komplex beantworten: Vermutlich ist dort ein biologisches Phänomen vorhanden, das wir im Moment nicht in die Indikationsstellung umsetzen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das die Frage, Herr Jantschak? – Ja. Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch zwei ganz kurze Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, stellen Sie sie. Wir haben Zeit.

**Frau Dr. Müller:** Zu PD-L1 habe ich einfach noch einmal folgende Frage: Aber es ist richtig, weil das ja auch in Ihrer Stellungnahme angeführt wurde, dass hier PD-L1-Negative stärker von der Kombination profitiert haben? – Dann habe ich noch eine Frage an den pU zu den Daten, die Sie jetzt angekündigt haben, zu den spezifischen UEs: Wann könnten die Daten der Subgruppenauswertung da sein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fangen wir mit Herrn Professor Gutzmer an.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Zur PD-L1-Testung: Die entsprechende Formulierung aus der Fachinformation beruht im Wesentlichen auf der 67-er Studie. Aus den Daten geht hervor, dass diejenigen Patienten, die PD-L1-positiv sind – dies ist dadurch definiert, dass mehr als 5 Prozent der Tumorzellen PD-L1 exprimieren –, insgesamt besser von der Immuntherapie profitieren, allerdings von beiden Immuntherapien, sowohl von der Monotherapie Nivolumab als auch von der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab. Das gilt sozusagen für beide Immuntherapien. Bei den PD-L1-Negativen zeigte sich dann im Progressionsfreien Überleben ein Vorteil zugunsten der Kombination. Bei den PD-L1-Positiven, 5 Prozent oder mehr, war der Vorteil nicht da. Das galt für die Kaplan-Meier-Kurven für das Progressionsfreie Überleben, aber nicht für die Ansprechraten. Sie waren bei beiden Gruppen trotzdem knapp 15 Prozent unterschiedlich zugunsten der Kombinationstherapie.

Insofern haben wir zurzeit mit der PD-L1-Testung neben den technischen Schwierigkeiten, die Professor Weichenthal eben schon erwähnte, zu konstatieren, dass dies kein Selektionskriterium ist, anhand dessen man sagen müsste, diese Patienten können wir eher der Monotherapie, jene eher der Kombinationstherapie zuführen. Hinsichtlich PFS würde man sagen: PD-L1-Positive könnten die Monotherapie bekommen, aber was die Ansprechraten angeht, sieht es nicht so aus, und Overall-Survival-Daten haben wir noch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann noch die Frage an den pU. – Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Was Frau Wieseler sehen wollte, ist ja keine Subgruppentabelle, sondern eine Inzidenztabelle, nach System Organ Class und Preferred Term aufgesplittet. Diese Tabelle gibt es nicht. Das heißt, sie muss ich anfordern. Wir haben üblicherweise eine Woche Zeit dazu. Ich denke, es wird auch funktionieren, dass wir sie in dieser Zeit bekommen.

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

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe noch eine Nachfrage zu der Frage von Frau Grell hinsichtlich der Resektabilität der Patienten im Stadium IV. Wir hatten jetzt zwei unterschiedliche Aussagen.

Ich frage Herrn Sickmann noch einmal: Es war korrekt, dass im Stadium IV dieses Kriterium nicht angesetzt wurde?

Vor dem Hintergrund, dass doch sehr unterschiedliche Beobachtungs- und Nachbeobachtungsdauern vorliegen, bezieht sich meine zweite Frage darauf, inwiefern die beiden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Sickmann.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Es war meine Information gewesen, dass sich diese Resektabilität auf das Stadium III bezieht. Möglicherweise habe ich einem Irrtum unterlegen, und Herr Gutzmer hat es korrigiert. Ich werde noch einmal nachprüfen, ob es sich da wirklich um diese entsprechende Abweichung handelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Weichenthal, bitte.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Ich würde das gerne noch einmal kommentieren, auch das, was Professor Gutzmer vorhin zur Resektabilität gesagt hat. Wenn Sie fünf Chirurgen an einen Tisch setzen, dann werden Sie feststellen, dass sehr vieles im Prinzip resektabel ist. Wenn wir uns aber ansehen, welche Patienten im Stadium IV – das heißt, beispielsweise mit Hautfermetastasierung – tatsächlich sinnvoll resektabel sind, dann hat man, so würde ich sagen, irgendwo bei mehr als fünf Metastasen das Problem, dass, während die einen Wunden noch verheilen, man die anderen Metastasen aufschießen sieht. Das heißt, aus unserem Register heraus: Diejenigen Patienten, die tatsächlich sinnvoll reseziert werden, sind deutlich unter 10 Prozent, eher Richtung 5 Prozent des Kollektivs. Dies sage ich, um die Relevanz noch einmal einzuordnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Ja, bitte schön, Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ja, es war noch etwas offen wegen der Beobachtungszeiten in der Metaanalyse. Beim OS haben wir einen 18- und einen 24-Monats-Datenschnitt zusammengefasst, bei den Safety-Analysen einen 6- und einen 9-Monats-Datenschnitt. Das heißt, die Beobachtungszeiten sind dort nicht so unterschiedlich. Zudem haben wir die Zeit bis zum ersten Auftreten analysiert, also auch eine Zeitjustierung mit darin. Deshalb kann man das unseres Erachtens durchaus metaanalytisch zusammenfassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, Herr Neugebauer, wenn Sie möchten, kurz zusammenzufassen.

**Herr Neugebauer (BMS):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Erst einmal danke ich Ihnen für die intensive Diskussion. Ich hoffe, wir konnten Ihre Fragen heute weitgehend beantworten. Ich bitte Sie darum, das, was wir heute dazu vorgetragen haben, mit der gesamten Evidenz noch einmal in Betracht zu ziehen und zu würdigen. Zusammengefasst entspricht das, was wir bis jetzt zeigen konnten, nach unserer Auffassung nach wie vor einem beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab und Ipilimumab im gesamten Anwendungsgebiet und gegenüber den kommenden Vergleichstherapien.

Noch einmal herzlichen Dank für die offene Diskussion und für die Fragen. Ansonsten werden wir die Daten, wie gerade angekündigt, in einer Woche nachliefern. Noch einmal einen schönen Tag! Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank. Dann können wir diese Anhörung schließen. Wir werden das, was hier vorgetragen worden ist, zu werten haben. Die Daten bekommen wir binnen einer Woche, und dann schauen wir, ob sich daraus vielleicht noch etwas ergibt. – Danke, dass Sie da waren.

Ende der Anhörung: 10.50 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-B-143 Nivolumab**

Stand: Dezember 2015

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

### Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab 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

- 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. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie; Stand: 5. Mai 2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

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 L01XC17 Opdivo®	Nivolumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: – bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)
Dacarbacin L01AX04 z.B. Detimedac®	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
Ipilimumab L01XC11 YERVOY®	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.
<b>Proteinkinase-Inhibitoren bei einer BRAF-V600-Mutation:</b>	
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Trametinib L01XE25 Mekinist®	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.
Cobimetinib n.n. Cotellic®	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach 35a SGB V:

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff: Nivolumab .....	1
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	1
Systematische Recherche: .....	1
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	3
Cochrane Reviews .....	13
Systematische Reviews .....	13
Leitlinien .....	20
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren .....	33
Primärstudien .....	36
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	37
Anhang: .....	39
Literatur: .....	45

## Indikation für die Recherche bei Wirkstoff: Nivolumab

„Nivolumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.“

## Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Melanom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.11.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken

bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, 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 782 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 24 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

#### Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCI	U.S. National Cancer Institute
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
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2015 [16].</b></p> <p>Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>(Stand: 13.10.2015)</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.</p> <p>Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung.</p> <p><i>Fragestellung 1:</i> Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor <i>Fragestellung 2:</i> Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor <i>Fragestellung 3:</i> Vorbehandelte Patienten</p> <p><b>Population:</b> siehe Fragestellungen 1-3</p> <p><b>Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen (Fragestellung 2)</p> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b> <b><i>Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor</i></b></p> <p><b>Direkter Vergleich</b> Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine direkt vergleichenden Studien von Nivolumab vs. Vemurafenib identifiziert. Dies entspricht dem Befund des pU.</p> <p><b>Indirekter Vergleich</b> In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher durch. Dabei wurde Nivolumab mit Vemurafenib über Dacarbazin als Brückenkomparator verglichen. Der pU identifizierte mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung die Studie CA209-066 mit Nivolumab und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich eignet sich nicht, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab vs. Vemurafenib abzuleiten.</p> <p>[...]</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
---	---

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

Für Fragestellung 2 wurde die Studie CA209-066 eingeschlossen.

**Mortalität**

Die Behandlung mit Nivolumab ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Dacarbazin. Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (Interaktionstest:  $p = 0,187$ ). Daher war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Männern und Frauen sinnvoll. Die Subgruppenanalysen ergeben für Männer einen Hinweis auf und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin.

**Morbidität**

Für die Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30) und den Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

**Nebenwirkungen**

Die in Modul 4 A vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )] 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  $\geq 3$ ) 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 Dacarbazin möglich.

[...]

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor verbleiben in der Gesamtschau positive Effekte. Für die Nebenwirkungen ist aufgrund der Datenlage nicht klar, ob positive oder negative Effekte vorliegen. Es gibt aber keine Indizien dafür, dass der positive Effekt beim Gesamtüberleben grundsätzlich infrage zu stellen wäre. 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 nicht vorbehandelte Männer, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

*Zusatznutzen für die Frauen:*

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

**Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten**

Der pU legt eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor; dies ist die Studie CA209-037. Die Studie CA209-037 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie mit Nivolumab im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes. In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom eingeschlossen, die bereits wegen des fortgeschrittenen Melanoms behandelt wurden.

[...]

Für vorbehandelte Patienten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes); ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatz-nutzens von Nivolumab:*

Fragestellung	AWG	zVT <sup>a</sup>	Sub-grupp e	Ausmaß und Wahrscheinlich-keit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-	Vemurafenib		Zusatznutzen nicht belegt

	Mutation-positiv ist			
<b>2</b>	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	<b>Dacarbazin</b> oder Ipilimumab <sup>b</sup>	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<b>3</b>	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
<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. b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A ergänzend dargestellt (siehe Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung).  BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus</p>				

<p><b>IQWiG, 2014 [14].</b></p> <p>Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>(Stand: 23.12.2013)</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>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><b>Population:</b> 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><b>Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <p>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></p> <p>Über die gesamte Beobachtungsdauer ergibt die Behandlung mit Dabrafenib keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit</p>
--	--

	<p>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>  Für keine der Subskalen zur Lebensqualität (Funktionsskalen) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die betrachtete Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin.  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>  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><b>IQWiG, 2014 [15].</b>  Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  (Stand: 13.03.2014)</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b>  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><b>Population:</b> Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht</p>

	<p>resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p><b>Endpunkte:</b> patientenrelevante Endpunkte</p> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b> 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="528 622 1342 1223"> <thead> <tr> <th data-bbox="528 622 799 786">AWG</th> <th data-bbox="799 622 1070 786">zVT</th> <th data-bbox="1070 622 1342 786">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="528 786 799 1223">Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</td> <td data-bbox="799 786 1070 1223">Dacarbazin</td> <td data-bbox="1070 786 1342 1223">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	AWG	zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
AWG	zVT	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt					
<p><b>IQWiG, 2012 [12].</b> Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung (Stand: 27.04.2012)</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b> 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><b>Population:</b> 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><b>Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b> Für die Nutzenbewertung lag 1 relevante Studie vor (MDX010-</p>						

20). Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit 3 parallelen Studienarmen (Randomisierungsschema: 3:1:1).

#### *Gesamtüberleben*

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 *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

#### *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.

#### *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 *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

#### *Nebenwirkungen*

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für diese Endpunkte nicht belegt.

„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: *best supportive care* (BSC)

Als *best supportive care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Eine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC möglichen

	<p>Therapien und Maßnahmen erfolgt nicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.“</li> </ul>
<p><b>IQWiG, 2012 [13].</b>  Vemurafenib -  Nutzenbewertung gemäß  § 35a SGB V  Dossierbewertung.   (Stand 13.06.2012)</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b>  Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens 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.</p> <p><b>Population:</b> Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre), nicht mit systemischen Krebstherapien vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation.</p> <p><b>Endpunkte:</b> Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b>  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 / m<sup>2</sup> Körperoberfläche) in Zyklen von je 3 Wochen gegeben.</p> <p>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.</p> <p><i>Mortalität</i>  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.</p> <p><i>Morbidität</i>  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</p>

	<p>ist für den Endpunkt Schmerz somit nicht belegt.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>  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>  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><b>G-BA, 2015 [11].</b></p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel - Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off - Label - Use).</p> <p><b>letzte Änderung in Kraft getreten am 05. Mai 2015</b></p>	<p>Teil B</p> <p>Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind</p> <p>III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom</p>
<p><b>G-BA, 2014 [10].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von</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 <u>metastasiertem Melanom</u>.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem</p>

<p>Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib</p> <p><b>Stand: 3. April 2014</b></p>	<p>nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist <u>Vemurafenib</u>.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2014 [8].</b></p> <p>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><b>Stand: 6. März 2014</b></p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Vemurafenib (Zelboraf®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder <u>metastasiertem Melanom</u>.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist <u>Dacarbazin</u>.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Neubewertung nach Fristablauf): Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p><b>G-BA, 2012 [7].</b></p> <p>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</p> <p><b>Stand: 2. August 2012</b></p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine 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 <u>Best-Supportive-Care (BSC)</u>. 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: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p><b>G-BA, 2014 [9].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -</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</i></p>

<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet).</p> <p><b>Stand: 5. Juni 2014</b></p>	<p><i>metastasiertem) Melanom.</i></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: <u>Dacarbazin</u></p> <p>b) für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom: <u>Vemurafenib</u></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</p> <p>a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2010 [6].</b></p> <p>Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom</p> <p><b>Stand: 17. Dezember 2009</b></p>	<p>Die Anlage VI wird im Teil B wie folgt ergänzt:</p> <p>„III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom“</p>

### Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### Systematische Reviews

<p><b>Abdel-Rahman, et al. 2015 [1].</b></p> <p>Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We executed a comparative systematic review and meta-analysis of the efficacy and toxicity of doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibitor in the management of BRAF-mutant advanced melanoma.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients with BRAF-mutant advanced malignant melanoma.</p>
--	--

<p>management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data.</p>	<p>Intervention: Doublet BRAF/MEK inhibition  Komparator: single-agent BRAF inhibition  Endpunkt: PFS, OS, ORR, and toxicities  Suchzeitraum: 01/1966-03/2015  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4/ 1775  Qualitätsbewertung der Studien: Quality of the included studies was assessed by using Jadad scale and publication bias was assessed using funnel plots.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Efficacy outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OR for ORR was 1.35 [95 % CI (1.16, 1.58); P = 0.0002]</li> <li>• HR for PFS was 0.56 [95 % CI (0.49, 0.64); P&lt;0.00001]</li> <li>• HR for OS was 0.70 [95 % CI (0.58, 0.84); P = 0.0001]</li> <li>• combination strategy is associated with a statistically significant enhancement in ORR, PFS and OS</li> <li>• However, it has to be noted that OS meta-analysis derives from just two trials (as OS was reported in only two studies).</li> </ul> <p>Toxicities</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The RR of all grade diarrhea was 1.30 [95 % CI (1.30, 1.49); P = 0.0002]; while for high grade diarrhea it was 5.50 [95 % CI (1.92, 15.74); P = 0.001]</li> <li>• The RR of all grade hypertension was 1.22 [95 % CI (0.99, 1.52); P = 0.07]; while for high grade hypertension it was 0.78 [95 % CI (0.33, 1.82); P = 0.56]</li> <li>• The RR of all grade decreased ejection fraction was 4.63 [95 % CI (2.56, 8.37); P =&lt;0.00001]</li> <li>• doublet regimens are associated with a significantly higher RR for all grade diarrhea, decreased ejection fraction, acneiform dermatitis and pyrexia as well as higher RR for high grade diarrhea. Paradoxically, BRAF-inhibitor monotherapy is associated with a higher RR for cutaneous SCC compared to doublet regimens.</li> <li>• The RR of all grade hypertension is, however, on the margin of significance and may need further assessment.</li> </ul> <p>Quellen:</p> <p>6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372(1):30–9.</p> <p>16. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1877–88.</p> <p>17. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600</p>

	<p>mutations. N Engl J Med. 2012;367(18):1694–703.</p> <p>18. Larkin J, Ascierto PA, Dre´no B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1867–76.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our meta-analysis has demonstrated that combination of MEK/BRAF inhibitors is associated with higher ORR, PFS and OS. However, this comes at the expense of a higher risk of selected toxicities.</p>
<p><b>Barbee MS, et al. 2015 [3].</b></p> <p>Current Status and Future Directions of the Immune Checkpoint Inhibitors Ipilimumab, Pembrolizumab, and Nivolumab in Oncology</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this review is to provide clinicians with a reference for current and future clinical practice with ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab (efficacy and safety of Immune checkpoint inhibitors (ICIs) and combination checkpoint blockade, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical pearls in special populations, comprehensive tables for the management of immune-related adverse events (irAEs), response criteria, utility of tumor profiling).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: malignant neoplasms</p> <p>Intervention: ipilimumab, pembrolizumab, lambrolizumab, nivolumab</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkt: safety and efficacy</p> <p>Suchzeitraum: 01/1966-03/2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 (prospective interventional clinical trials)/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nicht untersucht</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (nur Ipilimumab, Nivolumab)</p> <p><u>Ipilimumab</u></p> <p>Ipilimumab was evaluated in a multinational, randomized, double-blind, phase III study (6). ... Some limitations to the trial were the inclusion of previously treated patients only and not reporting post-ipilimumab therapies.... Ipilimumab was also studied in treatment-naive patients with stage III to IV unresectable melanoma in a multinational, randomized, double-blind, phase III study (8) ... The specifics of these trials are summarized in Table 1 (siehe Anhang).</p> <p>The benefits were reconfirmed in two follow-up studies one each which showed that 61% of patients retreated with ipilimumab were alive at 2 years (7) or a 5-year OS rate of 18.2% versus 8.8% (ipilimumab + DTIC vs placebo + DTIC, respectively, P = 0.002) (9)</p> <p>Quellen:</p>

6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-723.
7. Robert C, Schadendorf D, Messina M, et al. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2232-2239.
8. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-2526.
9. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase iii trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1191-1196.

### Nivolumab

CheckMate-037 (Table 3, siehe Anhang), a phase III, open-label trial, examined the safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced melanoma whose disease progressed after treatment with ipilimumab and a BRAF inhibitor, if the tumor was BRAF V600 mutation positive (49). ... Though only interim results were available, and survival data were premature, CheckMate-037 was the landmark trial that led to the FDA approval of nivolumab.

CheckMate-066 was a phase III randomized, placebocontrolled trial that included patients with untreated, unresectable, stage III or IV BRAF wild-type melanoma (Table 3, siehe Anhang) (52)

Quellen:

49. Weber JS, D'angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate037): a randomised, controlled, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:375-384.
52. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [published online November 16, 2014]. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa1412082.

### Combination Therapy: Dual Checkpoint Blockade

The data for combination therapy with ipilimumab and nivolumab are premature, and evidence for combination of ipilimumab and pembrolizumab is nonexistent.

### Management of IrAEs

IrAEs are the most serious toxicities from ICIs, and the FDA has posted warnings and precautions. The frequency, but not the type or quality of irAE, may increase with dose and may vary among different tumor types. ... They are often reversible but can be fatal, and timing of onset varies (72). Prompt identification and initiation of effective treatment for irAEs is paramount (73). ... Overall, nivolumab and pembrolizumab appear to be better tolerated than ipilimumab. The irAE profile is slightly different in

	<p>different malignancies. One speculation is that the irAEs may be linked to the sites of action or sites with the most T-cell concentration.</p> <p>Quellen:</p> <p>72. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immunerelated adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol. 2012;30:2691-2697.</p> <p>73. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. Cancer. 2013;119:1675-1682.</p> <p><u>Pseudoprogession and the irRC</u></p> <p>Pseudoprogession is likely caused by either transient activated T-cell infiltration of the tumor environment or continued tumor growth until a sufficient immune response develops (79) ... Further prospective validation and refinement of the irRC is necessary before universal acceptance. Because of the above phenomenon of pseudoprogession and delayed response in some cases, the prescribing information for ipilimumab, but not pembrolizumab or nivolumab, recommends receipt of all 4 doses unless unacceptable toxicity occurs.</p> <p>Quellen:</p> <p>79. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15:7412-7420.</p> <p><u>Current Status of Tumor Profiling for ICI Therapy</u></p> <p>... Although tumor profiling is not currently considered standard of care, further refinement may be helpful in identifying patients likely to respond to ICI therapy.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The treatment landscape in oncology is quickly evolving with the advent of ICIs.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.</i></li> <li>• <i>The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.</i></li> </ul>
<p><b>Matsuda 2014 [18]:</b> Abdominoperineal Resection Provides Better Local Control But Equivalent Overall Survival</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine whether the extent of surgery is associated with survival in anorectal malignant melanoma (ARMM).</p> <p>2. Methodik</p> <p>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>to Local Excision of Anorectal Malignant Melanoma</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"> <li>1006 patients [544 (54.1%) APR and 462 (45.9%) LE]</li> </ul> <p><i>APR vs. LE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>overall survival (OR, 1.14; 95% CI, 0.74–1.76; <math>P = 0.54</math>) and relapse-free survival (OR, 0.95; 95% CI, 0.43–2.09; <math>P = 0.89</math>) did not differ significantly between the APR and LE groups</li> </ul> <p>1. APR significantly reduced local recurrence compared with LE (OR, 0.18; 95% CI, 0.09–0.36; <math>P &lt; 0.00001</math>).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>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 and maximizing quality of life should be the focus in surgical treatment of ARMM.</p>
<p><b>Fisher RA, Larkin J. 2010 [5].</b> Malignant melanoma (metastatic)</p>	<p>2. Fragestellung</p> <p>What are the effects of chemotherapy for metastatic melanoma? What are the effects of immunotherapy for metastatic melanoma?</p> <p>3. 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</p> <p>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>4. Ergebnisdarstellung</p>

	<p>Chemotherapy is given with palliative rather than curative intent for metastatic disease.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Combination chemotherapy is no more effective than single-agent chemotherapy at increasing overall survival.</li> <li>• Combination chemotherapy is associated with more adverse effects compared with single-agent chemotherapy.</li> <li>• 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.</li> </ul>
	<p>5. 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>

## Leitlinien

<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015 [19].</b></p> <p>Melanoma.</p> <p>Version 1.2016</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>k.A.</p>								
	<p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - ob formalisierte Verfahren angewendet werden ist unklar</p> <p>letztes Update:04/22/14 (entsprechend: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015: Melanoma. Version 3.2015)</p> <p>Melanoma.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Version 3.2015</li> <li>- Suchzeitraum: k.A.</li> <li>- <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Repräsentativität des Gremiums unklar</i></li> <li>• <i>industriefinanziert</i></li> <li>• <i>Interessenkonflikte unklar (Link zu „NCCN Guideline Panel Disclosures“ nur über passwortgeschützten Zugang aktivierbar)</i></li> <li>• <i>Empfehlungen nicht hervorgehoben</i></li> <li>• <i>Empfehlungen, Algorithmen und Literatur nicht eindeutig miteinander verknüpft</i></li> </ul> </li> </ul> <p>LoE/GoR:</p> <p>Eigenes Graduierungssystem :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Category 1</td> <td>Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</td> </tr> <tr> <td>Category 2A</td> <td>Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</td> </tr> <tr> <td>Category 2B</td> <td>Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</td> </tr> <tr> <td>Category 3</td> <td>Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>All recommendations are category 2A unless otherwise specified.</b></li> </ul>	Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.	Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.	Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.	Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.
	Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.							
	Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.							
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.								
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.								
<p><b>Empfehlungen</b></p>									

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE	
FIRST-LINE THERAPY <sup>1</sup>	PERFORMANCE STATUS (PS)      SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY <sup>4</sup>
<p>Metastatic or unresectable disease →</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunotherapy               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Anti PD-1 monotherapy                   <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Pembrolizumab<sup>2</sup></li> <li>◊ Nivolumab (category 1)<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>▶ Nivolumab/ipilimumab<sup>2,3</sup></li> </ul> </li> <li>• Targeted therapy if <i>BRAF</i> mutated; preferred if clinically needed for early response               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Dabrafenib/trametinib (category 1) (preferred)<sup>2</sup></li> <li>▶ Vemurafenib (category 1)<sup>2</sup></li> <li>▶ Dabrafenib (category 1)<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Clinical trial</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Disease progression or Maximum clinical benefit from <i>BRAF</i> targeted therapy</p> <p style="text-align: center;">↕</p> <p>PS 0-2 →</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti PD-1 monotherapy               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pembrolizumab<sup>2</sup></li> <li>▶ Nivolumab<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Nivolumab/ipilimumab<sup>2,3</sup></li> <li>• Ipilimumab (category 1)<sup>2,5</sup></li> <li>• Targeted therapy if <i>BRAF</i> mutated               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Dabrafenib/trametinib (preferred)<sup>2</sup></li> <li>▶ Vemurafenib<sup>2</sup></li> <li>▶ Dabrafenib<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• High-dose IL-2<sup>6</sup></li> <li>• Biochemotherapy (category 2B)<sup>7</sup></li> <li>• Cytotoxic agents<sup>7</sup></li> <li>• Imatinib for tumors with activating mutations of <i>C-KIT</i></li> <li>• Clinical trial</li> </ul> <p>PS 3-4 →</p> <p>Consider best supportive care (See NCCN Guidelines for Palliative Care)</p>
<p><sup>1</sup>The choice of a treatment is based on evaluation of the individual patient.  <sup>2</sup>See Management of Toxicities of Immunotherapy and Targeted Therapy (ME-F)  <sup>3</sup>Nivolumab/ipilimumab combination therapy is associated with improved relapse-free survival compared with single agent nivolumab or ipilimumab, at the expense of significantly increased toxicity. Compared to single agent therapy, the impact of nivolumab/ipilimumab combination therapy on overall survival is not known. The phase III trial of nivolumab alone versus nivolumab/ipilimumab versus ipilimumab alone was conducted in previously untreated patients with unresectable stage III or IV melanoma.  <sup>4</sup>Consider second-line agents if not used first line and not of the same class.  <sup>5</sup>Re-induction with ipilimumab may be considered for select patients who experienced no significant systemic toxicity during prior ipilimumab therapy and who relapse after initial clinical response or progress after stable disease ≥3 months.  <sup>6</sup>High-dose IL-2 should not be used for patients with inadequate organ reserve, poor performance status, or untreated or active brain metastases. For patients with small brain metastases and without significant peritumoral edema, IL-2 therapy may be considered (category 2B). Therapy should be restricted to an institution with medical staff experienced in the administration and management of these regimens.  <sup>7</sup>For a list of cytotoxic regimens and biochemotherapy regimens, see (ME-E 2 of 5)</p> <p style="border: 1px solid black; padding: 2px; font-size: small;">Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p> <p style="font-size: x-small;">Version 1.2016, 10/23/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.</p>	
<p>Continue ME-E (1 OF 5)</p>	
<p><b>Systemic therapy for metastatic or unresectable disease:</b></p> <p><u>Cytotoxic regimens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacarbazine</li> <li>• Temozolomide</li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Albumin-bound paclitaxel</li> <li>• Carboplatin/paclitaxel</li> </ul> <p><u>Biochemistry for Metastatic disease<sup>1</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacarbazine or temozolomide, and cisplatin or carboplatin, with or without vinblastine or nitrosourea, and IL-2 and interferon alfa-2b (category 2B)</li> <li>• Temozolomide/cisplatin/vinblastine with or without IL-2 and interferon alfa 2-b (category 2B)</li> </ul> <p><sup>1</sup> In general, options for front-line therapy for metastatic melanoma include immunotherapy or targeted therapy.</p> <p><u>Biochemistry for Adjuvant Treatment of high risk disease:</u></p> <p>Dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, and and interferon alfa (category 2B)</p> <p><u>Quellen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• References siehe im Anhang der Synopse</li> </ul>	
<p><b>Alberta Provincial Cutaneous</b></p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>1. What types of systemic therapy should be considered for patients with metastatic melanoma?</p>

<p><b>Tumour Team, 2015 [2].</b></p> <p><b>Alberta Health Services</b></p> <p>Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma</p>	<p>2. Should patients be carefully selected; if so by what criteria?</p> <p>3. Which agents should be used as first-line therapy and at what dosing regimen?</p> <p>4. Which agents should be used as second- or third-line therapy and at what dosing regimen?</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium, systematische Literatursuche und -bewertung aber keine Konsensusprozesse beschrieben, Col diskutiert und als „unbefangen“ bewertet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update</li> <li>- Suchzeitraum: 2011-2013</li> </ul> <p>LoE/GoR: kein Graduierungssystem</p> <hr/> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p>Patients with unresectable stage III and stage IV cutaneous melanoma should undergo BRAF biomarker testing by a <i>College of Physicians and Surgeons of Alberta</i> accredited laboratory to determine whether they are candidates for a BRAF inhibitor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Molecular validation should be performed using parallel testing with early access program testing kits; a reasonable number of duplicate test cases (i.e. 40 samples) should be performed.</li> </ul> <p><u>First-line systemic therapy:</u></p> <p><i>BRAF-positive patients:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trials</li> <li>• Systemic targeted therapies for patients with high volume, symptomatic disease, or who are poor candidates to receive immunotherapy with ipilimumab. Examples of therapies include the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vemurafenib (960 mg orally, twice per day) + cobimetinib (60 mg orally, once daily for 21 days, followed by 7 days off)</li> <li>○ Dabrafenib (150 mg orally, twice per day) + trametinib (2 mg orally, once daily)</li> </ul> </li> <li>• Anti-PD-1 (programmed cell death 1) antibody for patients with low volume, asymptomatic disease. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pembrolizumab (2 mg/kg intravenous, every 3 weeks) <i>Note: This drug is not currently funded by the Alberta Health Services Drug Benefit Program</i></li> </ul> </li> <li>• Ipilimumab (3 mg/kg intravenous, every 3 weeks for 4 doses) for patients with low volume, asymptomatic disease.</li> </ul> <p><i>BRAF-negative patients:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trials</li> <li>• Anti-PD-1 antibody <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pembrolizumab (2 mg/kg intravenous, every 3 weeks) <i>Note: This drug is not currently funded by the Alberta Health Services Drug Benefit Program</i></li> </ul> </li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipilimumab (3 mg/kg intravenous, every 3 weeks for 4 doses)</li> <li>• Consider targeted therapy for a defined subtype of melanoma mutational status (e.g. for c-kit positive tumors, consider c-kit inhibitors - <i>Note: These drugs are not currently funded by the Alberta Health Services Drug Benefit Program</i>)</li> </ul> <p><u>Second-line systemic therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who are intolerant or who have progressed after first-line therapy may be considered for: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trials</li> <li>• If targeted therapy or anti-PD-1 antibody used as first-line consider ipilimumab.</li> <li>• If patient BRAF-positive and has not received or has not developed resistance to BRAF/MEK inhibition consider targeted therapy.</li> <li>• If ipilimumab used as first-line consider targeted therapy, anti-PD-1 antibody or re-induction with ipilimumab (if patient had a response by modified WHO or irRC maintained for a period of 6 months or longer).</li> </ul> </li> </ul> <p>Quellen: über 50 Publikationen zitiert</p>
<p><b>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2013 [4].</b></p> <p>Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge</p> <p>AWMF Leitlinien-Register Nr.032/024OL</p>	<p><b>Fragestellungen</b></p> <p><u>V. Medikamentöse Therapie bei Metastasierung</u></p> <p>Welche therapeutischen (außer operativen) Maßnahmen sind bei Satelliten- und In-transit-Metastasen effektiv?</p> <p>Für welche Substanzen konnten objektive Remissionen im metastasierten Stadium (First- und Secondline) gezeigt werden?</p> <p>Für welche Substanzen konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im metastasierten Stadium (First- und Secondline) gezeigt werden?</p> <p>Führt die Gabe von Kombinationstherapien im metastasierten Stadium zu mehr objektiven Remissionen als die Gabe von Dacarbazin?</p> <p>Führt die Gabe von Kombinationstherapien im metastasierten Stadium zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Dacarbazin?</p> <p>Wann ist die Gabe einer Kombinationstherapie im metastasierten Stadium indiziert?</p> <p>Wann ist eine Extremitätenperfusion indiziert?</p> <p>Welche medikamentösen Therapieverfahren haben im metastasierten Stadium einen (positiven) Effekt auf die Lebensqualität?</p> <p><u>VI. Radiotherapie</u></p> <p>Hat eine Radiotherapie von inoperablen Primärtumoren oder lokoregionären Rezidiven einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben?</p> <p>Welche Radiotherapie-Indikationen bestehen im Stadium der</p>

## Fernmetastasierung?

Wie ist der Einfluss unterschiedlicher Behandlungsmodalitäten und deren Kombinationen (Operation, Ganzhirnbestrahlung, Einzeitbestrahlung) auf das Gesamtüberleben, die lokale Kontrolle, die intrakranielle Kontrolle, Verlängerung der symptomfreien Zeit und Lebensqualität bei Patienten mit cerebralen Metastasen?

### Methodik: S3-LL

Grundlage der Leitlinie: systematische LL-Recherche, –Bewertung und -Auswahl, formalisierte Konsentierung von Schlüsselfragen, LL-Adaptation und ggf. systematische de-novo-Recherchen, systematische Auswahl und Bewertung der Studien (Jadad für RCTs), formalisiertes Konsensusverfahren, öffentliche Konsultation

Suchzeitraum: bis 2012

LoE nach Oxford (siehe Anlage dieser Synopse)

GoR: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad		
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	Kann

## Empfehlungen

### 3.4.7. Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.7.	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.	0	4	de Novo Recherche: 119-123

Quellen:

119. Overgaard J, et al. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiother.Oncol.* 1986; 5: 183-92.

120. Overgaard J, Overgaard M. Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Int.J.Hyperthermia* 1987; 3: 483-501.

121. Overgaard J, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. 1996. *Int.J.Hyperthermia* 2009; 25: 323-34.

122. Chadha M, et al. Role of brachytherapy in malignant melanoma: a preliminary report. *J.Surg.Oncol.* 1990; 43: 223-7.

123. Seegenschmiedt MH, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1999; 44: 607-18.

### 3.5.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5.6.1.	Eine allgemeine Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach Metastasektomie kann aufgrund der fehlenden Datenlage nicht gegeben werden.	GCP		
3.5.6.3.	Bei BRAF Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor durchgeführt werden.	A	1b	de Novo: 149;150

-	Bei c-KIT Inhibitor sensitiver c-KIT Mutation soll die Option einer Therapie mit einem c-KIT Kinase-Inhibitor geprüft werden.	GCP		
3.5.6.5.	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden.	A	1b	de Novo: 153;154
3.5.6.6.a	Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.	0	1b	De novo Recherche : 149;153;155-170
3.5.6.6.b	Die Wirksamkeit von Temozolamid und Fotemustin ist der von Darcabazin äquivalent.	-	1b	De novo Recherche : 156;163;165
3.5.6.7.a	Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.	-	1a	De novo Recherche: 168;170-176
3.5.6.7.b	Patienten mit Tumorprogress unter systemischer Vortherapie oder initial rascher Tumorprogression kann eine Polychemotherapie angeboten werden.	GCP		
3.5.6.9.	Es gibt nur unzureichende Hinweise, daß eine medikamentöse Tumorthherapie im metastasierten Stadium einen positiven Einfluß auf die Lebensqualität hat.	-	1b	de Novo Recherche: 164;169;178-191

Quellen:

149. Chapman PB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N.Engl.J.Med. 2011; 364: 2507-16.
150. Hauschild A, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012; 380: 358-65.
153. Robert C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N.Engl.J.Med. 2011; 364: 2517-26.
154. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N.Engl.J.Med. 2010; 363: 711-23.
155. Bedikian AY, et al. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. Ann.Oncol. 2011; 22: 787-93.
156. Patel PM, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur.J.Cancer 2011; 47: 1476-83.
157. Weber JS, et al. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. Melanoma Res. 2011; 21: 530-4.
158. O'Day S, et al. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti-alpha(v)-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. Br.J.Cancer 2011.
159. Kefford RF, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy. Mol.Cancer. 2010; 9: 69.
160. McDermott DF, et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. J.Clin.Oncol. 2008; 26: 2178-85.
161. Schadendorf D, et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. Ann.Oncol. 2006; 17: 563-70.
162. Bedikian AY, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J.Clin.Oncol. 2006; 24: 4738-45.
163. Avril MF, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J.Clin.Oncol. 2004; 22: 1118-25.
164. Young AM, et al. Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol) 2001; 13: 458-65.
165. Middleton MR, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J.Clin.Oncol. 2000; 18: 158-66.
166. Falkson CI, et al. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the

	<p>treatment of patients with metastatic malignant melanoma. <i>J.Clin.Oncol.</i> 1991; 9: 1403-8.</p> <p>167. Falkson CI, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. <i>J.Clin.Oncol.</i> 1998; 16: 1743-51.</p> <p>168. Ringborg U, et al. Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. <i>Med.Oncol.Tumor Pharmacother.</i> 1989; 6: 285-9.</p> <p>169. Thomson DB, et al. Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. <i>Melanoma Res.</i> 1993; 3: 133-8.</p> <p>170. Chauvergne J, et al. Chemotherapy in advanced malignant melanoma. Results of a controlled trial comparing a combination of dacarbazine (DTIC) and detorubicin with dacarbazine alone. <i>Sem.Hop.</i> 1982; 58: 2697-701.</p> <p>171. Eigentler TK, et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. <i>Lancet Oncol.</i> 2003; 4: 748-59.</p> <p>172. Chiarion Sileni V, et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. <i>Melanoma Res.</i> 2001; 11: 189-96.</p> <p>173. Chapman PB, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. <i>J.Clin.Oncol.</i> 1999; 17: 2745-51.</p> <p>174. Luikart SD, et al. Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. <i>J.Clin.Oncol.</i> 1984; 2: 164-8.</p> <p>175. Carter RD, et al. DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065). <i>Cancer Treat.Rep.</i> 1976; 60: 601-9.</p> <p>176. Moon JH, et al. Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino) imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma. <i>Cancer</i> 1975; 35: 368-71.</p>
<p><b>Kaufman HL, et al. 2013 [17].</b> Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)</p>	<p><b>Fragestellungen</b></p> <p>What is the appropriate use of immunotherapy in the treatment of stage III/IV melanoma?</p> <p>What are the special issues and clinical management recommendations in the use of immunotherapy for the treatment of melanoma?</p>

<p>consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma</p>	<p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium, CoI standardisiert erhoben, ohne kommerzielle Finanzierung, systematische Suche und Bewertung der Literatur, Expertenreview, strukturiertes Konsensusverfahren (kein formales Vorgehen beschrieben)</p> <p>– Suchzeitraum: bis Mai 2012</p> <p>LoE:</p> <p>Level A: Significant supporting data (for example, large prospective, randomized clinical trial, sophisticated meta-analysis, and so on).</p> <p>Level B: Less-convincing supporting data (for example, small prospective or single-arm phase II clinical trial, and so on).</p> <p>Level C: Limited or no supporting data (for example, case series, retrospective chart reviews, and so on).</p> <p>GoR: ohne Schema, schlägt sich in Formulierungen nieder, Ausmaß der Zustimmung abgebildet</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise:</i></p> <p><i>“Owing to disparities in drug approval and availability in some countries, this panel focused solely on drugs approved by the FDA for the treatment of patients in the USA.”</i></p>
	<p><b>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</b></p> <p><u>Immunotherapy for stage III melanoma</u></p> <p><i>Consensus management of macroscopic nodal disease (N1b and N2–N3 disease)</i></p> <p>... the panel generally recommends these patients consider 1 year of interferon-<math>\alpha</math>2b treatment (72.7%). A minority of the panel mentioned a shorter course of interferon-<math>\alpha</math>2b (9.1%), observation (9.1%), adjuvant radiation therapy (4.5%) and biochemotherapy (4.5%). No panellists recommend pegylated-interferon-<math>\alpha</math>2b for patients with resected macroscopic nodal disease. ... there was level A data supporting the use of interferon-<math>\alpha</math>2b in these patients (Figure 2, siehe Anhang). Participation in appropriate clinical trials was considered to be an acceptable alternative.</p> <p>Quellen:</p> <p>4. Eggermont, A. M. et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. <i>Lancet</i> 372, 117–126 (2008).</p> <p>24. Kirkwood, J. M. et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. <i>J. Clin. Oncol.</i> 14, 7–17 (1996).</p> <p>25. Kirkwood, J. M. et al. High-and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. <i>J. Clin. Oncol.</i> 18, 2444–2458 (2000).</p> <p>26. Kirkwood, J. M. et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. <i>Clin. Cancer Res.</i> 10, 1670–1677 (2004).</p>

28. Eggermont, A. M. et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur. J. Cancer* 48, 218–225 (2012).
29. Hernberg, M., et al. Regimens with or without interferon-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma: an overview of randomized trials. *J. Immunother.* 22, 145–154 (1999).
30. Pirard, D., et al. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology* 208, 43–48 (2004).
31. Mocellin, S., et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl Cancer Inst.* 102, 493–501 (2010).
33. Kirkwood, J. M. et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J. Clin. Oncol.* 19, 2370–2380 (2001).

#### *Other considerations*

The panel also suggests that treating physicians consider the presence of underlying depression and autoimmune disease as a potential contraindication to treatment with interferon- $\alpha$ 2b and closely monitor such patients if interferon- $\alpha$ 2b is used.

#### Quellen:

32. Hauschild, A. et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 112, 982–994 (2008).

#### Immunotherapy in stage IV melanoma

##### *Consensus management of stage IV melanoma with good clinical performance and BRAF-mutated tumours*

A panel majority recommends patients whose tumours harbour a BRAF mutation with a good performance status and no CNS disease be treated with IL-2 as first-line therapy, provided they meet IL-2 eligibility, and a BRAF inhibitor should be reserved for later treatment stages (Figure 3, siehe Anhang). Panel members recommend targeted therapy or ipilimumab as second-line or third-line therapy in these patients. There was general consensus that immunotherapy should be used first owing to the durable response rates observed, and a BRAF inhibitor should be considered when the disease is progressing rapidly or when performance status is poor.

##### *Consensus management of stage IV melanoma with poor clinical performance and BRAF-mutated tumours*

In patients whose melanoma harbours a BRAF mutation, but who have a poor performance status or uncontrolled CNS disease, vemurafenib, dabrafenib and/or trametinib should be considered to be the first-line therapy. The panel recommends that ipilimumab or chemotherapy be considered as second-line treatment in these patients. The panel recommends several options for third-line therapy in patients with these characteristics, including single-agent chemotherapy, palliative care, combination chemotherapy, clinical trials or IL-2, if performance status improves and/or CNS disease is controlled.

##### *Consensus management of stage IV melanoma with good clinical performance and BRAF wild-type tumours*

In patients with wild-type BRAF melanoma who have good performance

status and no evidence of CNS disease, the panel recommends IL-2 as first-line therapy with a minority considering ipilimumab, clinical trials, chemotherapy or other regimens. The panel recognized that there is limited to no data on drug sequencing or possible untoward reactions between the available agents. Although the panel accepted that IL-2 and ipilimumab are acceptable agents for these patients, it is often challenging to administer high-dose IL-2 in patients with rapidly progressive disease or a declining performance status and there are no data documenting the safety of IL-2 after treatment with ipilimumab. These reasons led the panel to recommend IL-2 first. The panel generally agrees that patients who did not respond to IL-2 should receive ipilimumab as second-line treatment and then consider clinical trials or chemotherapy as third-line options. The delayed kinetics of antitumour activity with ipilimumab also suggests that patients should have a good performance status and have time to receive and respond to treatment before starting therapy.

*Consensus management of stage IV melanoma with poor clinical performance and BRAF wild-type tumours*

In patients with a wild-type BRAF melanoma with poor performance status or in the presence of uncontrolled CNS metastasis, the first-line treatment should consist of ipilimumab, clinical trial participation or chemotherapy. These patients often require individualized management with attention given to the control of CNS disease through resection or radiation therapy and careful consideration to the performance status, tempo of disease progression and realistic assessment of life expectancy.

*Consensus management of KIT mutated melanoma*

In the special situation where a patient has a melanoma with a known KIT mutation, the panel recommends participation in a clinical trial of a KIT inhibitor. Secondary treatment recommendations include IL-2, ipilimumab and chemotherapy.

*Consensus management of clinical response*

All patients should continue their designated treatment until maximum response is reached or confirmed progression or unacceptable adverse effects occur. The assessment of response might be particularly difficult in patients receiving ipilimumab, because delayed responses have been reported. These patients should be followed after treatment until evidence of clinical deterioration or confirmation of tumour progression by follow-up imaging at least 4 weeks after progression is first noted.

Quellen:

5. Hodi, F. S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 363, 711–723 (2010).

6. Chapman, P. B. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 364, 2507–2516 (2011).

7. Atkins, M. B., et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J. Sci. Am.* 6 (Suppl. 1), S11–S14 (2000).

	<p>9. Robert, C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 364, 2517–2526 (2011).</p> <p>12. Wolchok, J. D. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin. Cancer Res. 15, 7412–7420 (2009).</p> <p>40. Saenger, Y. M. &amp; Wolchok, J. D. The heterogeneity of the kinetics of response to ipilimumab in metastatic melanoma: patient cases. Cancer Immun. 8, 1 (2008).</p> <p>41. Pennock, G. K., et al. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: How different are these from conventional treatment responses? Am. J. Clin. Oncol. 35, 606–611 (2012).</p> <p>42. Rosenberg, S. A. et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. JAMA 271, 907–913 (1994).</p> <p>43. Atkins, M. B. et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J. Clin. Oncol. 17, 2105–2116 (1999).</p> <p>44. Wolchok, J. D. et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol. 11, 155–164 (2010).</p> <p>45. Trinh, V. A. &amp; Hwu, W. J. Ipilimumab in the treatment of melanoma. Expert Opin. Biol. Ther. 12, 773–782 (2012).</p> <p>46. Margolin, K. et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 13, 459–465 (2012).</p>												
<p><b>NICE, 2011 [20].</b></p> <p>Evidence Update October 2011. A summary of selected new evidence relevant to the NICE cancer services guidance manual 2006 (partially updated 2010)</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>The intention of the working party was to agree best practice for the management of melanoma in the belief that this will promote good standards of care across the whole country.</p> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: This is an updated guideline prepared for the British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit, made up of the Therapy &amp; Guidelines Subcommittee (T&amp;G) and the Audit &amp; Clinical Standards Subcommittee (A&amp;CS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Update</i></li> <li>– Suchzeitraum: 2000-2010</li> </ul> <p>Definition of the levels of evidence used in preparation of these guidelines</p> <table border="1" data-bbox="416 1400 1307 1998"> <thead> <tr> <th>Level</th> <th>Type of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials, or meta-analysis of epidemiological studies</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence obtained from at least one randomized controlled trial</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Evidence obtained from well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies</td> </tr> </tbody> </table>	Level	Type of evidence	Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials, or meta-analysis of epidemiological studies	Ib	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
Level	Type of evidence												
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials, or meta-analysis of epidemiological studies												
Ib	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
<b>Grade of recommendation</b>	
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>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>“Evidence Updates provide a regular, often annual, summary of selected new evidence published since the literature search was last conducted for the accredited guidance they update. ... In particular, Evidence Updates highlight any new evidence that might generate future change to the practice described in the most recent, accredited guidance, and provide a commentary on the likely impact. Any new evidence that impacts current guidance will be notified to the appropriate NICE teams. For contextual information, Evidence Updates should be read in conjunction with the relevant clinical guideline, available from the NHS Evidence topic page (<a href="http://www.evidence.nhs.uk/topic/skin-cancer">www.evidence.nhs.uk/topic/skin-cancer</a>). ... Evidence Updates do not replace current accredited guidance and do not provide formal practice recommendations. They do not consider economic evaluations.”</p>	
<p><b>Empfehlungen</b></p> <p><u>Recommendations for metastatic disease</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Surgery should be considered for oligometastatic disease at sites such as the skin, brain or bowel (Level IIb, Grade B), or to prevent pain or ulceration</li> <li>○ Radiotherapy may have a palliative role in the treatment of metastases (Level II, Grade B)</li> <li>○ Standard chemotherapy is dacarbazine although its role is palliative (Level II, Grade C)</li> <li>○ Patients with stage IV melanoma should be considered for entry to clinical trials</li> </ul> <p>Quellen:</p> <p>114 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomised trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. N Engl J Med 1990; 322:494–500.</p> <p>115 Miller JD. Surgical excision for single cerebral metastasis? Lancet 1993; 341:1566.</p>	

- 116 Sondak V, Liu P, Warneke J et al. Surgical resection for stage IV melanoma: a Southwest Oncology Group Trial (S9430). *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl.): 8019 (Abstract).
- 117 Overett TK, Shiu MH. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. Indications and results. *Cancer* 1985; 56: 1222–30.
- 118 Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89:1983–91.
- 119 Essner R, Lee JH, Wanek LA et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004; 139:961–7.
- 120 Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158–66.
- 121 Patel P, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV malignant melanoma; final results of the randomised phase 3 study (EORTC 18032). *Ann Oncol* 2009; 19 (Suppl. 8):viii3.
- 114 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomised trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494–500.
- 115 Miller JD. Surgical excision for single cerebral metastasis? *Lancet* 1993; 341:1566.
- 124 Zacest AC, Besser M, Stevens G et al. Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg* 2002; 96:552–8.
- 125 Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:581–9.
- 126 Selek U, Chang E, Hassenbusch SJ III et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:1097–106.

#### Evidence update on 1.6 Pharmacological management (melanoma):

##### *Ipilimumab for metastatic melanoma*

An RCT of ipilimumab therapy in patients with previously treated metastatic melanoma conducted by Hodi et al. (2010) demonstrated improved overall survival in 403 patients in the treatment arm (ipilimumab plus a glycoprotein peptide vaccine) compared with 136 patients randomised to receive the glycoprotein vaccine alone (10.0 months [95% CI 8.5 to 11.5] vs 6.4 months [95% CI 5.5 to 8.7]; HR for death = 0.68;  $p < 0.001$ ). A further group of 137 patients received ipilimumab alone (median overall survival 10.1 months).

Robert et al. (2011) have also published work on ipilimumab, and their more recent RCT found that in 250 patients with previously untreated metastatic melanoma receiving ipilimumab plus dacarbazine, there was a modest but statistically significant overall survival benefit compared with 252 patients receiving dacarbazine plus placebo (11.2 months [95% CI 9.4 to 13.6] vs 9.1 months [95% CI 7.8 to 10.5], with more encouraging higher survival rates at 1, 2 and 3 years in the ipilimumab plus dacarbazine group; HR for death = 0.72;  $p < 0.001$ ). Although there were no deaths attributable to treatment in the ipilimumab plus dacarbazine group, there was still a considerable number of grade 3 or 4 adverse events.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 711–23 Full text: [www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003466](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003466)

Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. (2011) Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 364: 2517–2526 Full text: [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1104621](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1104621)

##### *Vemurafenib for metastatic melanoma*

	<p>Chapman et al. (2011) conducted the first RCT to investigate vemurafenib in patients with previously untreated metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation. In this study of 675 patients, those receiving vemurafenib had a greater overall survival at 6 months than those receiving dacarbazine (84% [95% CI 78 to 89] vs 64% [95% CI 56 to 73]). Benefits were also seen with vemurafenib in the interim analysis for overall survival and the final analysis for progression-free survival (relative reductions in risk of death [63%] and risk of death or disease progression [74%] compared with dacarbazine; <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. (2011) Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 364: 2507–2516 Full text: <a href="http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103782">www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103782</a></p>
--	---

### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2014 [24].</b> Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma (TA319)</p>	<p>This guidance was developed using the single technology appraisal (STA) process.</p> <p><i>Key conclusion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p><i>Evidence for clinical effectiveness:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There were no trials directly comparing ipilimumab 3 mg/kg monotherapy with the comparators in the scope: dacarbazine or vemurafenib.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><i>Uncertainties generated by the evidence:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The Committee noted that during consultation, the manufacturer had accepted the Committee's reluctance to accept evidence from CA184-024 and the assumption of</li> </ul>
---	--

	<p>equivalent efficacy of 10 mg/kg ipilimumab plus dacarbazine and 3 mg/kg ipilimumab alone. The manufacturer therefore 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, which had been the pivotal trial for TA268. The Committee considered that this provided additional relevant evidence and agreed that the overall survival curves from CA184-024 and MDX010-20 were similar, with both demonstrating an approximate 10% long-term overall survival benefit.</p>
<p><b>NICE, 2014 [23].</b> Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA321)</p>	<p>This guidance was developed using the single technology appraisal (STA) process. <i>Key conclusion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma only if the company provides dabrafenib with the discount agreed in the patient access scheme.</li> <li>• The Committee concluded that compared with dacarbazine, dabrafenib improved progression-free survival and probably improved overall survival, but it was unable to draw firm conclusions about the magnitude of overall survival benefit.</li> <li>• The Committee concluded that it was likely that dabrafenib and vemurafenib did not differ in clinical effectiveness and that it would not be unreasonable to assume that they have similar effect.</li> </ul> <p><i>Evidence for clinical effectiveness:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The Committee noted that the key clinical evidence in the company's submission came from the BREAK-3 trial, which compared dabrafenib with dacarbazine.</li> <li>• The Committee discussed the clinical effectiveness evidence for dabrafenib compared with vemurafenib; which is based on an indirect comparison using data from the BREAK-3 and BRIM-3 trials.</li> </ul> <p><i>Uncertainties generated by the evidence:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The Committee noted the high level of crossover in the BREAK-3 trial and was aware that even after adjusting for crossover using the rank preserving structural failure time (RPSFT) method, the company's estimate of overall survival gain did not reach statistical significance.</li> <li>• The Committee understood the ERG's concern that the proportional hazards assumption that the indirect comparison relied upon was not supported by the trial data.</li> </ul>
<p><b>NICE, 2012 [21].</b> Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) malignant melanoma (TA268)</p>	<p>This guidance was developed using the single technology appraisal process. <i>Key conclusion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipilimumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in people who have received prior therapy, only if the manufacturer provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme.</li> <li>• The Committee considered the evidence presented by the manufacturer on the clinical effectiveness of ipilimumab. It</li> </ul>

noted that the manufacturer derived efficacy data primarily from the MDX010-20 trial, which showed that treatment with ipilimumab led to a statistically significant median overall survival gain of approximately 3.7 months (HR 0.66; 95% CI 0.51 to 0.87; p=0.0026) compared with gp100 for people with progressive disease after first-line therapy. The Committee heard from the clinical specialists that people treated with ipilimumab will have some survival benefit, but only 10% of people may experience long-term benefits. The Committee was aware that the trial length was 56 months, and that survival benefit was demonstrated for the length of the trial, but that there was uncertainty about continuing benefit thereafter.

- Although the Committee did not agree that pooling of additional data was appropriate, it considered that additional survival evidence presented by the manufacturer supported the pivotal MDX010-20 trial results and increased confidence in the benefits of ipilimumab.
- The Committee was satisfied that ipilimumab met the criteria for being a lifeextending end-of-life treatment, and that the trial evidence presented for this consideration was robust.
- The Committee acknowledged that few advances had been made in the treatment of advanced melanoma in recent years and ipilimumab could be considered a significant innovation for a disease with a high unmet clinical need.

*Evidence for clinical effectiveness:*

- The manufacturer derived efficacy data primarily from the MDX010-20 trial, which showed that treatment with ipilimumab led to a statistically significant median overall survival gain of approximately 3.7 months compared with gp100 for people with progressive disease after first-line therapy.
- The Committee was aware that the trial length was 56 months, and that survival benefit was demonstrated for the length of the trial, but that there was uncertainty about continuing benefit thereafter.
- The Committee considered that the additional data presented by the manufacturer provided support for the MDX010-20 trial results and increased confidence in the benefits of ipilimumab.
- The ERG commented that the MDX010-20 study was well designed.

*Uncertainties generated by the evidence:*

- The Committee noted that a curative treatment would be expected to result in the disappearance of all visible disease (complete response), but less than 1% of patients in the ipilimumab arms of the MDX010-20 trial showed a complete disease response. In addition, although there was trial evidence of some people whose disease remained stable after being treated with ipilimumab, it was not clear how

	<p>prolonged that response might be. The clinical specialists agreed that it is too early to regard this as a curative treatment.</p>
<p><b>NICE, 2012 [22].</b> Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma (TA269)</p>	<p>This guidance was developed using the single technology appraisal process.</p> <p><i>Key conclusion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vemurafenib is recommended as an option for treating BRAF V600 mutationpositive unresectable or metastatic melanoma only if the manufacturer provides vemurafenib with the discount agreed in the patient access scheme.</li> <li>• The Committee discussed whether the benefit from vemurafenib over dacarbazine was likely to continue once treatment was stopped, or conversely whether there may be accelerated disease progression. It heard from the clinical specialists that some people may experience a survival advantage after treatment with vemurafenib, and acknowledged that the existence or magnitude of continued benefit from vemurafenib after treatment is stopped is uncertain.</li> </ul> <p><i>Evidence for clinical effectiveness:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The clinical effectiveness of vemurafenib compared with dacarbazine for people with previously-untreated advanced or metastatic disease was derived primarily from the BRIM3 study. The Committee concluded that the results of the BRIM3 study were generalisable to UK clinical practice.</li> </ul> <p><i>Uncertainties generated by the evidence:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The Committee was cautioned by the clinical specialists and the manufacturer that the data on overall survival from the March 2011, October 2011 and February 2012 data cut-off points were confounded not only by switching from dacarbazine to vemurafenib, but also by the fact that patients whose disease did not show an objective response were able to receive a range of other therapies including ipilimumab and investigational BRAF inhibitor treatments.</li> <li>• The short-term nature of the results from the BRIM3 study contributed to the uncertainty of the long-term benefits of vemurafenib treatment.</li> </ul>

### Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde ein Suche nach Primärstudien nicht in Auftrag gegeben.

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 02.11.2015

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
#2	melanom*:ti,ab,kw
#3	(skin near/3 cancer*):ti,ab
#4	(cutaneous near/3 neoplasm*):ti,ab
#5	(cutaneous near/3 sarcoma*):ti,ab
#6	(skin near/3 tumor*):ti,ab
#7	(skin near/3 tumour*):ti,ab
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	#8 Publication Year from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 02.11.2015

#	Suchfrage
#1	Search "Melanoma"[Mesh]
#2	Search Melanom*[Title/Abstract]
#3	Search (skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
#4	Search (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]
#5	Search #3 AND #4
#6	Search #1 OR #2 OR #5
#7	Search metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne*[Title/Abstract] OR secondary[Title/Abstract] OR Neoplasm Metastasis[MeSH]
#8	Search #6 AND #7
#9	Search Melanoma/secondary[MeSH Terms]
#10	Search #8 OR #9
#11	Search (((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])))
#12	Search "meta analysis"[Publication Type]
#13	Search "technical report"[Publication Type]
#14	Search systematic [sb]
#15	Search #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	Search #10 AND #15

#17	Search #10 AND #15 Filters: published in the last 5 years
-----	---

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.11.2015

#	Suchfrage
#1	Search "Melanoma"[Mesh]
#2	Search Melanom*[Title/Abstract]
#3	Search (skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
#4	Search (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]
#5	Search #3 AND #4
#6	Search #1 OR #2 OR #5
#7	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR ((guideline*[Title]) NOT medline[sb])
#8	Search #6 AND #7
#9	Search #6 AND #7 Sort by: Author Filters: published in the last 5 years

## Anhang:

**Table I.** Summary of Clinical Trials for Ipilimumab.

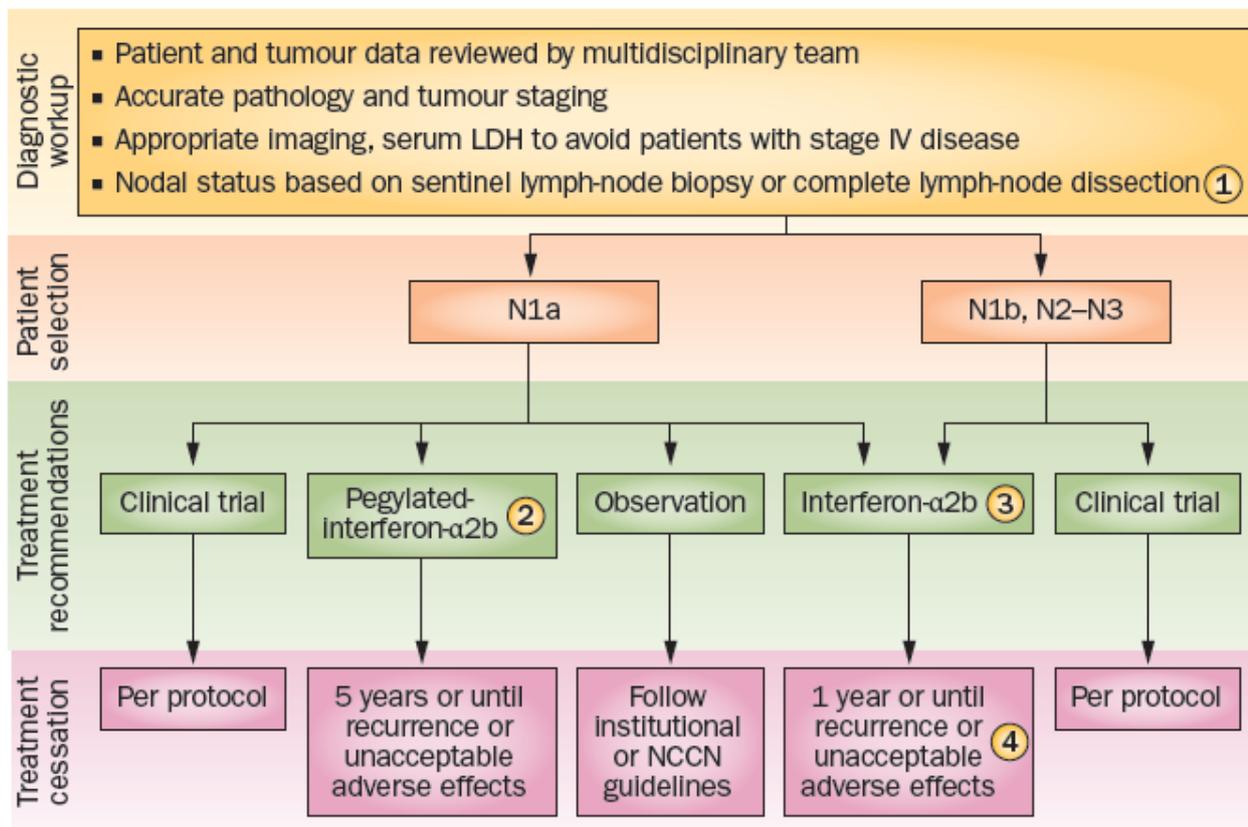
Study	Patient Population/ Neoplasm	Interventions and Arms (n)	Primary Endpoint Results	Secondary Endpoint Results	Safety Outcomes
Hodi et al (2010) <sup>6</sup> ; phase III	Melanoma: previously treated, unresectable stage III or IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W + gp100 vaccine Q3W (n = 403)</li> <li>Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W + placebo Q3W (n = 137)</li> <li>gp100 vaccine Q3W + placebo Q3W (n = 136)</li> </ul>	<p>Median OS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + gp100: 10 months</li> <li>gp100: 6.4 months</li> <li>Ipilimumab: 10.1 months</li> <li>HR = 0.68, <math>P &lt; 0.001</math>; combination vs gp100</li> <li>HR = 0.66, <math>P = 0.003</math>; ipilimumab vs gp100</li> <li>HR = 1.04, <math>P = 0.76</math>; combination vs ipilimumab</li> </ul>	<p>PFS (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>19% Reduction with ipilimumab + gp100 vs gp100 (HR = 0.81, <math>P &lt; 0.05</math>)</li> <li>36% Reduction with ipilimumab vs gp100 (HR = 0.64, <math>P &lt; 0.001</math>)</li> <li>Less reduction with combination therapy than ipilimumab (HR = 1.25, <math>P = 0.04</math>)</li> </ul> <p>ORR (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + gp100: 5.7% (<math>P = 0.04</math> vs gp100 alone, <math>P = 0.04</math> vs ipilimumab alone)</li> <li>gp100: 1.5%</li> <li>Ipilimumab: 10.9% (<math>P = 0.001</math> vs gp100 alone)</li> </ul>	<p>Any CTCAE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + gp100, 98.4%; irAEs, 58.2%</li> <li>gp100, 97%; irAEs, 31.8%</li> <li>Ipilimumab, 97%; irAEs, 61.1%</li> </ul> <p>CTCAE grade 3-4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + gp100, 45.5%; irAEs, 10.2%</li> <li>gp100, 47%; irAEs, 3%</li> <li>Ipilimumab, 45.8%; irAEs, 14.5%</li> </ul>
Robert et al (2011) <sup>8</sup> ; phase III	Melanoma: unresectable stage III or IV, untreated (except adjuvant therapy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab 10 mg/kg IV weeks 1, 4, 7, 10 + DTIC 850 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W → DTIC IV Q3W through week 22 (n = 250)</li> <li>DTIC 850 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W + placebo weeks 1, 4, 7, 10 → DTIC IV Q3W through week 22 (n = 252)</li> <li>Maintenance in responders with ipilimumab Q12W or placebo</li> </ul>	<p>Median OS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + DTIC: 11.2 months</li> <li>DTIC: 9.1 months</li> <li>HR = 0.72; <math>P &lt; 0.001</math></li> </ul>	<p>PFS (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>24% Reduction in risk of progression with ipilimumab</li> <li>HR = 0.76; <math>P = 0.006</math></li> </ul> <p>ORR (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + DTIC: 15.2%</li> <li>DTIC: 10.3%</li> <li><math>P = 0.09</math></li> </ul> <p>DOR (WHO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + DTIC: 19.3 months</li> <li>DTIC: 8.1 months</li> <li><math>P = 0.03</math></li> </ul>	<p>Any CTCAE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + DTIC: 98.8%; irAEs, 77.7%</li> <li>DTIC: 94%; irAEs, 38.2%</li> </ul> <p>CTCAE grade 3-4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab + DTIC: 56.3%; irAEs, 41.7%</li> <li>DTIC: 27.5%; irAEs, 6%</li> </ul>

Abbildung 1: aus Barbee MS, et al. 2015[3]

**Table 3.** Summary of Clinical Trials for Nivolumab.

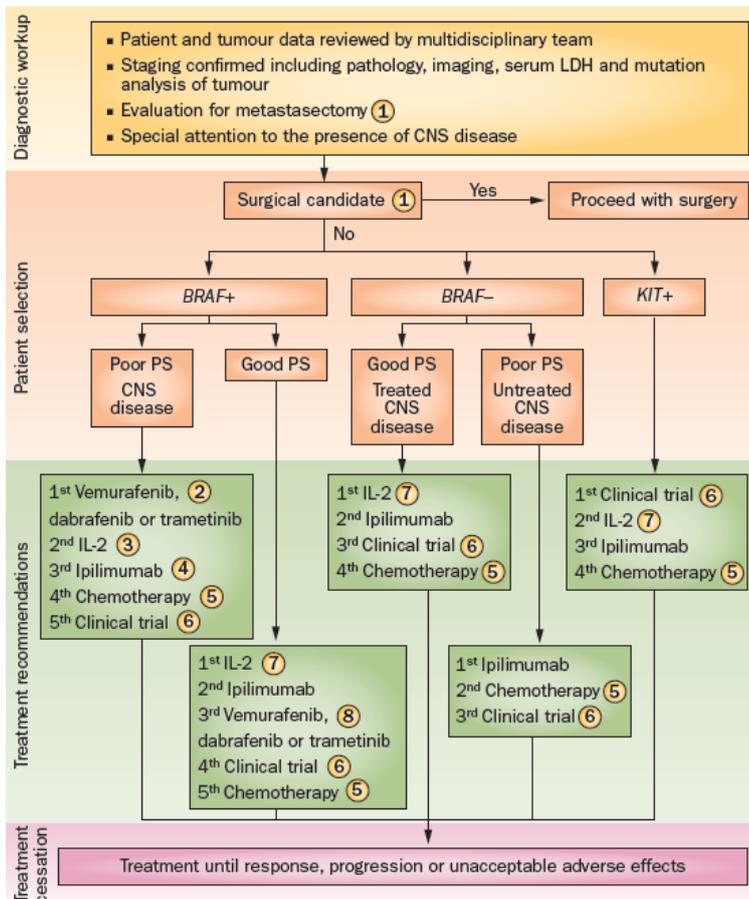
Study	Patient Population/ Neoplasm	Intervention	Primary Endpoint Results	Secondary Endpoint Results	Safety Outcomes
Weber et al (2015) <sup>49</sup> ; CheckMate-037; phase III	Melanoma: relapsed or refractory, advanced	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W (n = 268, 120 included in this analysis)</li> <li>ICC: DTIC 1000 mg/m<sup>2</sup> IV or carboplatin IV AUC6 Q3W + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W (n = 102, 47 included in this analysis)</li> </ul>	ORR (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab: 32% vs</li> <li>ICC: 11%</li> </ul> OS: not reported	Median PFS (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab: 4.7 months</li> <li>ICC: 4.2 months</li> <li>HR = 0.82, 99.9% CI = 0.32-2.05</li> </ul> Median time to response <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab: 2.1 months</li> <li>ICC: 3.5 months</li> </ul> DOR <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab: not reached</li> <li>ICC: 3.5 months</li> </ul>	CTCAE grade 3-4 <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab: 9%</li> <li>ICC: 31%</li> </ul> Discontinuations as a result of any drug-related adverse event <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab: 3%</li> <li>ICC: 7%</li> </ul>
Topalian et al (2012, 2014) <sup>50,51</sup> ; phase I	Melanoma: relapsed or refractory, advanced	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab 0.1 mg/kg IV Q2W (n = 17)</li> <li>Nivolumab 0.3 mg/kg IV Q2W (n = 18)</li> <li>Nivolumab 1 mg/kg IV Q2W (n = 35)</li> <li>Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W (n = 17)</li> <li>Nivolumab 10 mg/kg IV Q2W (n = 20)</li> </ul>	ORR (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall: 30.8%</li> <li>0.1 mg/kg IV Q2W: 35.3%</li> <li>0.3 mg/kg IV Q2W: 27.8%</li> <li>1 mg/kg IV Q2W: 31.4%</li> <li>3 mg/kg IV Q2W: 41.2%</li> <li>10 mg/kg IV Q2W: 20%</li> </ul>	Median PFS (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall: 3.7 months</li> </ul> Median OS <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall: 16.8 months</li> </ul> 1- and 2-Year PFS rate (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall: 36%, 27%</li> </ul> 1- and 2-Year OS rate <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall: 62%, 43%</li> </ul> Median DOR <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall: 2 years</li> </ul>	Any CTCAE <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall: 54%</li> </ul> CTCAE grade 3-4 <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall: 22%</li> </ul>
Robert et al <sup>52</sup> (2014); CheckMate-066; phase III	Melanoma: treatment-naïve, metastatic	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W + DTIC-matched placebo IV Q3W (n = 210)</li> <li>DTIC 1000 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W + nivolumab-matched placebo IV Q2W (n = 208)</li> </ul>	Median OS <ul style="list-style-type: none"> <li>DTIC: 10.8 months</li> <li>Nivolumab: not reached</li> <li>HR = 0.42; 99.79% CI = 0.25-0.73; P &lt; 0.001</li> </ul> 1-Year OS <ul style="list-style-type: none"> <li>DTIC: 42.1%</li> <li>Nivolumab: 72.9%</li> </ul>	Median PFS (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> <li>DTIC: 2.2 months</li> <li>Nivolumab: 5.1 months</li> <li>HR = 0.43; 95% CI = 0.34-0.56; P &lt; 0.001</li> </ul> ORR (RECIST) <ul style="list-style-type: none"> <li>DTIC: 14%</li> <li>Nivolumab: 40%</li> <li>OR = 4.06; 95% CI = 2.52-6.54; P &lt; 0.001</li> </ul> OS based on PD-L1 status <ul style="list-style-type: none"> <li>No difference</li> </ul>	Any CTCAE: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab: 74.3%</li> <li>DTIC: 75.6%</li> </ul> CTCAE grade 3-4 <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab: 11.7%</li> <li>DTIC: 17.6%</li> </ul> Treatment discontinuation as a result of adverse events <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab: 6.8%</li> <li>DTIC: 11.7%</li> </ul> No deaths were attributed to drug toxicity.

**Abbildung 2:** aus Barbee MS, et al. 2015[3]



**Figure 2** | Stage III melanoma immunotherapy treatment algorithm. All treatment options shown may be appropriate and final selection of therapy should be individualized based on patient eligibility and treatment availability at the physician's discretion. These algorithms represent consensus sequencing suggestions by the panel. (1) There are limited data on the role of adjuvant therapy following sentinel lymphadenectomy alone. (2) There are level B data to support a benefit in RFS for pegylated-interferon- $\alpha$ 2b in patients with N1a disease and in patients with ulceration of the primary tumour site. The majority of the panel does not consider pegylated-interferon- $\alpha$ 2b at all (52.4%), whereas a minority considers it for N1a disease (14.3%) or in the setting of an ulcerated primary lesion (14.3%). Some panel members will consider pegylated-interferon- $\alpha$ 2b when patients are not willing or able to tolerate standard interferon- $\alpha$ 2b (9.5%). (3) There are level A data that 1 year interferon- $\alpha$ 2b is associated with improvement in RFS and it was generally recommended by the consensus panel. Abbreviations: LDH, lactate dehydrogenase; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; RFS, recurrence-free survival.

Abbildung 3: aus Kaufman HL, 2013[17]



**Figure 3 | Stage IV melanoma immunotherapy treatment algorithm.** All treatment options shown may be appropriate and final selection of therapy should be individualized based on patient eligibility and treatment availability at the physician's discretion. These algorithms represent consensus sequencing suggestions by the panel. (1) All patients should be evaluated for surgical resection before and after immunotherapy treatment. There was level B data for a clinical benefit with surgical resection of completely resectable lesions and first-line surgical resection was a minority opinion (9%) of the consensus panel. (2) The panel recommended a BRAF inhibitor for patients with *BRAF*-mutated melanoma with poor PS, who have untreated CNS disease and who are not candidates for clinical trials. (3) The panel recommended that immunotherapy be considered in patients with *BRAF*-mutated melanoma who have been treated with a BRAF inhibitor if their PS improved with treatment and CNS disease is controlled. IL-2 can be considered in those patients who have a good PS and otherwise qualify for IL-2 administration as per local institutional guidelines. (4) The panel recommended that ipilimumab be considered for patients with *BRAF*-mutated melanoma with an initial poor PS who respond to a BRAF inhibitor and who are not candidates for IL-2 treatment or clinical trials. (5) The panel recommended that chemotherapy be considered in patients who have disease progression on a BRAF inhibitor and immunotherapy or who are not candidates for immunotherapy or clinical trials. (6) The panel was generally enthusiastic about recommending appropriate clinical trials for patients with melanoma. In most cases individual clinical trials should be considered pending patient eligibility and interest. (7) The panel recommended that IL-2 be considered first, provided that patients have a good PS and otherwise meet local institutional guidelines for IL-2 administration. Patients who are not candidates for IL-2 therapy should consider ipilimumab. (8) The panel recommended that patients with *BRAF*-mutated melanoma and a good PS with no evidence of CNS disease, or with treated CNS disease, consider immunotherapy first and delay a BRAF inhibitor until there is unequivocal evidence of disease progression. Abbreviations: *BRAF*+, positive for actionable *BRAF* mutations; *BRAF*-, negative for actionable *BRAF* mutations; CNS, central nervous system; IL, interleukin; *KIT*+, positive for actionable *KIT* mutations; LDH, lactate dehydrogenase; PS, performance status.

**Abbildung 4: aus Kaufman HL, 2013[17]**

**SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE (REFERENCES)**

**Immunotherapy**

**Pembrolizumab**

- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-918.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532.
- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109-1117.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Eng J Med* 2013;369:134-144.

**Nivolumab**

- 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 randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-384.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330.

**Ipilimumab**

- Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-7.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med* 2010;363:711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526.

**Nivolumab/ipilimumab**

- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-2017.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continue](#)

ME-E  
(3 OF 5)

Version 1.2016, 10/23/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE (REFERENCES)**

**Targeted Therapy**

**Dabrafenib/Trametinib**

- 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* 2015; 386:444-451.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39.
- Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2014;32:3697-3704
- Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1102-1109 e1101.

**Dabrafenib**

- Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087-1095.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-365.

**Vemurafenib**

- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-714.
- Chapman reference under Vemurafenib with: McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323-332.

**Imatinib for tumors with activating mutations of C-KIT**

- Hodi FS1, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31:3182-3190.
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok, JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;395:2327-2334.

**High-dose IL-2**

- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271:907-913.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-2116.
- Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6 Suppl 1:S11-14.
- Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008;14:5610-5618.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continue](#)

ME-E  
(4 OF 5)

Version 1.2016, 10/23/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

## OTHER SYSTEMIC THERAPIES (REFERENCES)

### Cytotoxic Regimens for Metastatic Disease

#### Dacarbazine

- Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.

#### Temozolomide

- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.

#### Paclitaxel

- Wiemik PH and Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;15:185-187.

#### Albumin-bound paclitaxel

- Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 Clinical trial of nab-Paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116:155-163.
- Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage iv melanoma: a north central cancer treatment group study, N057E(1). *Cancer* 2011;117:1704-1710.

#### Paclitaxel/carboplatin

- Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-382.
- Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2007;25(18 suppl):8510.
- Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2823-2830.
- Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) 2010. 28:(suppl; abstr):8511.

### Biochemotherapy for Metastatic Disease

#### Dacarbazine or temozolomide, and cisplatin or carboplatin, with or without vinblastine or nitrosourea, and IL-2 and interferon alfa-2b

- Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1752-1759.
- Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
- O'Day SJ, Boasberg PD, Piro L, et al. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biochemotherapy. *Clin Cancer Res* 2002;8:2775-2781.
- Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5426-5434.
- Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5748-5754.

### Biochemotherapy for Adjuvant Treatment of High Risk Disease

#### Dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, and interferon alfa-2b

- Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma—an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3771-3778.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2016, 10/23/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ME-E  
(5 OF 5)

## Literatur:

1. **Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H.** Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. Clin Transl Oncol 2015;
2. **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team.** Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. Version 3.0. (Clinical practice guideline; no. CU-012). Edmonton (CAN): Alberta Health Services, Cancer Care 2015; <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf>, Zugriff am 02.11.2015.
3. **Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO.** Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. Ann Pharmacother 2015; 49 (8): 907-37.
4. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, S3-Leitlinie. Vers.1.1. (AWMF Leitlinien-Register Nr.032/024OL). Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013; [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024I\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf), Zugriff am 02.11.2015.
5. **Fisher RA, Larkin J.** Malignant melanoma (metastatic). BMJ Clin Evid 2010; 2010 <http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/1718/overview.html>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom vom 17. Dezember 2009. Berlin (GER): G-BA 2010; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1050/2009-12-17-AMR6-Interleukin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1050/2009-12-17-AMR6-Interleukin_BAnz.pdf), Zugriff am 02.11.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss 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; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf), Zugriff am 03.11.2015.
8. **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 vom 6. März 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06\\_AM-RL-XII\\_Vemurafenib\\_2013-09-15-D-074\\_BAnz.pdf](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 02.11.2015.
9. **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](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 02.11.2015.

10. **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 - Dabrafenib vom 03. April 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib\\_2013-10-01-D-076\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf), Zugriff am 02.11.2015.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel - Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off - Label - Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 05.05.2015. Berlin (GER): G-BA 2015; <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf>, Zugriff am 02.11.2015.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A12-07. Köln (GER): IQWiG 2012; [https://www.iqwig.de/download/A12-07\\_Ipilimumab\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf/download/1](https://www.iqwig.de/download/A12-07_Ipilimumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1), Zugriff am 02.11.2015.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A12-08. Köln (GER): IQWiG 2012; [https://www.iqwig.de/download/A12-08\\_Vemurafenib\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf/download/1](https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1), Zugriff am 02.11.2015.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A13-35. Köln (GER): IQWiG 2013; [https://www.iqwig.de/download/A13-35\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 02.11.2015.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. A13-44. Köln (GER): IQWiG 2014; [https://www.iqwig.de/download/A13-44\\_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 02.11.2015.
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A15-27. Köln (GER): IQWiG 2015; [https://www.iqwig.de/download/A15-27\\_Nivolumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 02.11.2015.
17. **Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD, Clark JI, Curti B, Ernstoff MS, Gajewski T, Gonzalez R, Hyde LJ, Lawson D, Lotze M, Lutzky J, Margolin K, McDermott DF, Morton D, Pavlick A, Richards JM, Sharfman W, Sondak VK, Sosman J, Steel S, Tarhini A, Thompson JA, Titze J, Urba W, White R, Atkins MB.** The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10 (10): 588-98.
18. **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* 2015; 261 (4): 670-7.
19. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Melanoma. Version 1.2016. Fort Washington (USA): National Comprehensive Cancer Network 2015;

[https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf), Zugriff am 03.11.2015.

20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma: Evidence Update October 2011. A summary of selected new evidence relevant to the NICE cancer services guidance manual 2006 (partially updated 2010). London (GBR): NICE 2011; <https://www.nice.org.uk/guidance/csgstim/evidence/skin-tumours-including-melanoma-evidence-update2>, Zugriff am 02.11.2015.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma (TA268). London (GBR): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta268/resources/ipilimumab-for-previously-treated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82600558710469>, Zugriff am 02.11.2015.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma (TA269). London (GBR): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-82600560390085>, Zugriff am 02.11.2015.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA321). London (GBR): NICE 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-82602481870789>, Zugriff am 02.11.2015.
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) malignant melanoma (TA319). London (GBR): NICE 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602434841541>, Zugriff am 02.11.2015.

**3. Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen als Anhang zur Stellungnahme von Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA**

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

*Nivolumab (Opdivo®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 4 E**

*Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren  
oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in  
Kombination mit Ipilimumab*

Zusatzdokument mit ergänzenden  
Auswertungen als Anhang zur  
Stellungnahme

Stand: 06.10.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-067 und CA209-069</b> .....	<b>7</b>
Anhang 4-G.1 : CA209-067 – Datenschnitt vom 17.02.2015: Angaben zu Therapieabbrüchen für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Fragestellung E2).....	8
Anhang 4-G.2 : CA209-069 – Datenschnitt vom 25.02.2016: Endpunkte Verträglichkeit .....	9
Anhang 4-G.2.1 : Fragestellung E: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Endpunkte Verträglichkeit .....	9
Anhang 4-G.2.2 : Fragestellung E: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit .....	11
Anhang 4-G.2.3 : Fragestellung E2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten – Endpunkte Verträglichkeit.....	51
Anhang 4-G.2.4 : Fragestellung E2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten – Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit.....	53

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Angaben zu Therapieabbrüchen für therapie-naive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten: RCT CA209-067 – Datenschnitt vom 17.02.2015 .....	8
Tabelle 4-2: Hauptanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress).....	9
Tabelle 4-3: Hauptanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.....	10
Tabelle 4-4: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress).....	11
Tabelle 4-5: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress).....	16
Tabelle 4-6: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) .....	21
Tabelle 4-7: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress).....	26
Tabelle 4-8: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.....	31
Tabelle 4-9: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.....	36
Tabelle 4-10: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung .....	41
Tabelle 4-11: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung .....	46
Tabelle 4-12: Hauptanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress).....	51
Tabelle 4-13: Hauptanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung .....	52

Tabelle 4-14: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress).....	53
Tabelle 4-15: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress).....	58
Tabelle 4-16: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) .....	63
Tabelle 4-17: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress).....	68
Tabelle 4-18: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.....	73
Tabelle 4-19: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.....	78
Tabelle 4-20: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung .....	83
Tabelle 4-21: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung .....	88

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Absolute Differenz der medianen Überlebenszeit
AJCC	American Joint Committee on Cancer
B-MS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HR	Hazard Ratio
Ipi	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
KI	Konfidenzintervall
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
Nivo	Nivolumab
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
PD-L1	Programmed Death-Ligand-1
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
vs.	Versus

## 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

### Anhang 4-G: Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-067 und CA209-069

Im Rahmen der Stellungnahme zu Nivolumab im Anwendungsgebiet E (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-241) reicht die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) ergänzend zum Modul 4 E im vorliegenden Anhang 4-G zusätzliche Auswertungen zu den randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) CA209-067 und CA209-069 ein. Diese zusätzlichen Auswertungen gehen auf die Kommentare des IQWiG in der Dossierbewertung von Nivolumab (A16-35) zurück und umfassen

- CA209-067 – Datenschnitt vom 17.02.2015: Angaben zu Therapieabbrüchen für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Fragestellung E2)
- CA209-069 – Datenschnitt vom 25.02.2016: Hauptanalyse 1 und Hauptanalyse 2 zu den Endpunkten Verträglichkeit sowie Subgruppenanalysen zu diesen Hauptanalysen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Fragestellung E) und therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Fragestellung E2).

### Erratum zu Modul 4 E und dem in Modul 5 hinterlegten Dokument zu den Subgruppenanalysen:

In den Tabellen zu den Subgruppenanalysen zu Fragestellung E für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Verträglichkeit wurden für die Studie CA209-069 für das Subgruppenmerkmal „BRAF Status lt. CRF“ die Subgruppenkategorien „BRAF-Mutation positiv“ und „BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp“ vertauscht. D.h. die für die jeweilige Subgruppenkategorie angegebenen Daten gehören jeweils zur anderen Subgruppenkategorie. Für die Endpunkte Morbidität und Lebensqualität wurden zur Studie CA209-069 aufgrund des Berücksichtigungsanteils < 70 % keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Für die Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen, die Meta-Analysen der Subgruppen sowie die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen zu diesem Subgruppenmerkmal ergeben sich daraus keine Konsequenzen.

**Anhang 4-G.1: CA209-067 – Datenschnitt vom 17.02.2015: Angaben zu Therapieabbrüchen für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Fragestellung E2)**

Tabelle 4-1: Angaben zu Therapieabbrüchen für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten: RCT CA209-067 – Datenschnitt vom 17.02.2015

	<b>Nivo+Ipi</b> <b>N = 212</b>	<b>Ipi</b> <b>N = 215</b>	<b>Total</b> <b>N = 427</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Patienten in der Therapieperiode zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17.02.2015	58 (27,4)	34 (15,8)	92 (21,5)
Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17.02.2015	154 (72,6)	181 (84,2)	335 (78,5)
Gründe:			
• Progress	51 (24,1)	142 (66,0)	193 (45,2)
• Toxizität	76 (35,8)	31 (14,4)	107 (25,1)
• Tod	3 (1,4)	1 (0,5)	4 (0,9)
• UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation	11 (5,2)	2 (0,9)	13 (3,0)
• Patientenwunsch Behandlungsabbruch	3 (1,4)	4 (1,9)	7 (1,6)
• Einverständnis zurückgezogen	3 (1,4)	0	3 (0,7)
• Lost to Follow up	0	0	0
• Maximaler klinischer Nutzen	2 (0,9)	0	2 (0,5)
• Schlechte/keine Compliance	1 (0,5)	0	1 (0,2)
• Schwangerschaft	0	0	0
• Studienkriterien treffen nicht mehr zu	1 (0,5)	0	1 (0,2)
• Administrative Gründe des Sponsors	0	0	0
• Andere Gründe	3 (1,4)	1 (0,5)	4 (0,9)
Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17.02.2015	141 (66,5)	125 (58,1)	266 (62,3)
Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17.02.2015	71 (33,5)	90 (41,9)	161 (37,7)
Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis			

**Anhang 4-G.2: CA209-069 – Datenschnitt vom 25.02.2016: Endpunkte Verträglichkeit****Anhang 4-G.2.1: Fragestellung E: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Endpunkte Verträglichkeit**

Tabelle 4-2: Hauptanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo+Ipi				Ipi				Nivo+Ipi 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 <sup>(1)</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>(2)</sup>	AD in Monaten
Jegliches UE	94	94 (100,0)	0	0,13 (0,07; 0,16)	46	46 (100,0)	0	0,21 (0,07; 0,36)	1,29 (0,89; 1,86)	0,1515	-0,08
UE Grad 3-4	94	70 (74,5)	24 (25,5)	1,81 (1,41; 2,76)	46	24 (52,2)	22 (47,8)	4,11 (2,23; 25,26)	1,90 (1,19; 3,04)	0,0063	-2,30
schwerwiegende UE	94	60 (63,8)	34 (36,2)	2,60 (1,77; 4,40)	46	20 (43,5)	26 (56,5)	11,83 (2,86; N.A.)	1,62 (0,97; 2,70)	0,0606	-9,23
Therapieabbruch wegen UE	94	41 (43,6)	53 (56,4)	6,67 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	41 (89,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,52 (1,78; 11,48)	0,0005	N.A.

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; 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; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach BRAF Status lt. IVRS.  
(2) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF Status lt. IVRS.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Hauptanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende <sup>(3)</sup>	Nivo+Ipi				Ipi				Nivo+Ipi 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 <sup>(1)</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>(2)</sup>	AD in Monaten
Jegliches UE	94	93 (98,9)	1 (1,1)	0,13 (0,07; 0,20)	46	46 (100,0)	0	0,21 (0,07; 0,36)	1,25 (0,87; 1,81)	0,2030	-0,08
UE Grad 3-4	94	72 (76,6)	22 (23,4)	1,81 (1,41; 2,76)	46	30 (65,2)	16 (34,8)	4,11 (2,23; 9,43)	1,62 (1,05; 2,49)	0,0274	-2,30
schwerwiegende UE	94	62 (66,0)	32 (34,0)	2,60 (1,77; 4,40)	46	27 (58,7)	19 (41,3)	5,26 (2,23; 15,61)	1,30 (0,82; 2,04)	0,2652	-2,66
Therapieabbruch wegen UE	94	41 (43,6)	53 (56,4)	6,67 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	41 (89,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,52 (1,78; 11,48)	0,0005	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; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; 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; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach BRAF Status lt. IVRS.  
(2) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF Status lt. IVRS.  
(3) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).

### Anhang 4-G.2.2: Fragestellung E: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

#### Hauptanalyse 1: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Tabelle 4-4: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	94	94 (100,0)	0,13 (0,07; 0,16)	46	46 (100,0)	0,21 (0,07; 0,36)	1,29 (0,90; 1,84) 0,1510	
BRAF Status lt. CRF								0,1872*
BRAF- Mutation positiv	22	22 (100,0)	0,08 (0,03; 0,16)	9	9 (100,0)	0,30 (0,03; 1,08)	2,23 (0,93; 5,34) 0,0559	
BRAF- Mutation negativ bzw. Wildtyp	72	72 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,13 (0,76; 1,69) 0,5341	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,8408
M0 / M1a / M1b	49	49 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	25	25 (100,0)	0,30 (0,07; 0,49)	1,26 (0,77; 2,05) 0,3237	
M1c	44	44 (100,0)	0,08 (0,03; 0,20)	20	20 (100,0)	0,15 (0,03; 0,49)	1,28 (0,75; 2,21) 0,3593	
Altersgruppe I								0,2303
< 65 Jahre	48	48 (100,0)	0,11 (0,03; 0,16)	19	19 (100,0)	0,13 (0,03; 0,30)	0,95 (0,55; 1,63) 0,7839	
≥ 65 Jahre	46	46 (100,0)	0,13 (0,07; 0,26)	27	27 (100,0)	0,30 (0,07; 0,72)	1,50 (0,92; 2,45) 0,0836	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Altersgruppe II								0,4801
< 65 Jahre	48	48 (100,0)	0,11 (0,03; 0,16)	19	19 (100,0)	0,13 (0,03; 0,30)	0,95 (0,55; 1,63) 0,7839	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	34 (100,0)	0,13 (0,07; 0,26)	22	22 (100,0)	0,31 (0,03; 0,72)	1,52 (0,86; 2,66) 0,1227	
≥ 75 Jahre	12	12 (100,0)	0,13 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,30 (0,03; 1,22)	1,46 (0,50; 4,32) 0,5030	
Altersgruppe III								0,4946
< 65 Jahre	48	48 (100,0)	0,11 (0,03; 0,16)	19	19 (100,0)	0,13 (0,03; 0,30)	0,95 (0,55; 1,63) 0,7839	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	34 (100,0)	0,13 (0,07; 0,26)	22	22 (100,0)	0,31 (0,03; 0,72)	1,52 (0,86; 2,66) 0,1227	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	9 (100,0)	0,20 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,30 (0,03; 1,22)	1,36 (0,44; 4,26) 0,6283	
≥ 85 Jahre	3	3 (100,0)	0,07 (0,03; 0,66)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,7040
männlich	63	63 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	31	31 (100,0)	0,23 (0,07; 0,36)	1,34 (0,86; 2,08) 0,1776	
weiblich	31	31 (100,0)	0,13 (0,03; 0,20)	15	15 (100,0)	0,20 (0,03; 0,49)	1,11 (0,59; 2,09) 0,7400	
Ethnie I								N.A.
weiß	91	91 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	46	46 (100,0)	0,21 (0,07; 0,36)	1,26 (0,88; 1,80) 0,1907	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	2 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	91	91 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	46	46 (100,0)	0,21 (0,07; 0,36)	1,26 (0,88; 1,80) 0,1907	
andere	3	3 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,7012
USA	82	82 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	42	42 (100,0)	0,21 (0,07; 0,30)	1,25 (0,86; 1,82) 0,2345	
Frankreich	12	12 (100,0)	0,07 (0,03; 0,16)	4	4 (100,0)	0,21 (0,03; 0,72)	1,68 (0,44; 6,35) 0,4089	
ECOG Performance Status								0,2700
0	78	78 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	37	37 (100,0)	0,30 (0,10; 0,49)	1,39 (0,93; 2,06) 0,0988	
1	14	14 (100,0)	0,10 (0,03; 0,26)	9	9 (100,0)	0,03 (0,03; 0,30)	0,76 (0,32; 1,82) 0,5554	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	0,28 (0,03; 0,85)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	89	89 (100,0)	0,10 (0,07; 0,16)	46	46 (100,0)	0,21 (0,07; 0,36)	1,30 (0,91; 1,87) 0,1380	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,7460

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
III	10	10 (100,0)	0,10 (0,03; 0,33)	9	9 (100,0)	0,30 (0,03; 0,72)	1,42 (0,56; 3,62) 0,4177	
IV	84	84 (100,0)	0,13 (0,07; 0,16)	37	37 (100,0)	0,10 (0,07; 0,36)	1,25 (0,84; 1,86) 0,2434	
Behandlungsdauer								0,2906
≤ 1 Monat	24	24 (100,0)	0,15 (0,07; 0,26)	8	8 (100,0)	0,08 (0,03; 0,72)	0,81 (0,35; 1,83) 0,5732	
1 - 3 Monate	31	31 (100,0)	0,10 (0,03; 0,30)	17	17 (100,0)	0,26 (0,03; 0,72)	1,36 (0,74; 2,49) 0,3470	
3 - 6 Monate	12	12 (100,0)	0,15 (0,03; 0,33)	10	10 (100,0)	0,07 (0,03; 0,30)	0,86 (0,36; 2,05) 0,7581	
6 - 12 Monate	6	6 (100,0)	0,05 (0,03; 0,53)	6	6 (100,0)	0,34 (0,07; 0,49)	1,73 (0,50; 5,95) 0,3674	
> 12 Monate	21	21 (100,0)	0,13 (0,03; 0,20)	5	5 (100,0)	0,72 (0,03; 12,94)	2,59 (0,84; 7,96) 0,0671	
PD-L1 Status I								0,6012
< 1 %	34	34 (100,0)	0,07 (0,03; 0,16)	14	14 (100,0)	0,13 (0,03; 0,30)	1,11 (0,59; 2,09) 0,7303	
≥ 1 %	45	45 (100,0)	0,16 (0,07; 0,26)	23	23 (100,0)	0,36 (0,07; 0,49)	1,45 (0,86; 2,45) 0,1225	
PD-L1 Status II								0,3543
< 5 %	55	55 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	26	26 (100,0)	0,16 (0,03; 0,36)	1,14 (0,71; 1,83) 0,5090	
≥ 5 %	24	24 (100,0)	0,15 (0,03; 0,46)	11	11 (100,0)	0,43 (0,03; 0,76)	1,72 (0,79; 3,73) 0,1486	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
PD-L1 Status III								0,1026*
< 10 %	63	63 (100,0)	0,13 (0,07; 0,16)	29	29 (100,0)	0,07 (0,03; 0,30)	1,03 (0,66; 1,61) 0,7990	
≥ 10 %	16	16 (100,0)	0,16 (0,03; 0,49)	8	8 (100,0)	0,72 (0,03; 1,08)	2,60 (0,99; 6,82) 0,0400	
<p>UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.                      (4) p-Werte zwischen ≥ 0,05 und &lt; 0,20 werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte &lt; 0,05 mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Tabelle 4-5: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	94	70 (74,5)	1,81 (1,41; 2,76)	46	24 (52,2)	4,11 (2,23; 25,26)	1,81 (1,13; 2,88) 0,0117	
BRAF Status lt. CRF								0,4769
BRAF-Mutation positiv	22	13 (59,1)	2,17 (0,89; N.A.)	9	4 (44,4)	N.A. (0,43; N.A.)	1,33 (0,42; 4,20) 0,6210	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	72	57 (79,2)	1,77 (1,38; 2,69)	37	20 (54,1)	3,81 (2,23; 25,26)	2,01 (1,20; 3,35) 0,0065	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,1579*
M0 / M1a / M1b	49	35 (71,4)	1,64 (0,85; 5,49)	25	10 (40,0)	25,26 (2,86; 25,26)	2,36 (1,16; 4,80) 0,0154	
M1c	44	34 (77,3)	2,23 (1,51; 2,79)	20	13 (65,0)	2,97 (0,92; N.A.)	1,35 (0,71; 2,57) 0,3637	
Altersgruppe I								0,4078
< 65 Jahre	48	34 (70,8)	1,81 (1,25; 3,25)	19	10 (52,6)	3,71 (1,31; N.A.)	1,56 (0,77; 3,19) 0,2103	
≥ 65 Jahre	46	36 (78,3)	1,77 (1,08; 2,79)	27	14 (51,9)	15,61 (2,14; 25,26)	2,20 (1,18; 4,10) 0,0108	
Altersgruppe II								0,4012
< 65 Jahre	48	34 (70,8)	1,81 (1,25; 3,25)	19	10 (52,6)	3,71 (1,31; N.A.)	1,56 (0,77; 3,19) 0,2103	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	34	28 (82,4)	1,91 (1,02; 2,79)	22	10 (45,5)	15,61 (2,14; 25,26)	2,58 (1,25; 5,34) 0,0083	
≥ 75 Jahre	12	8 (66,7)	1,77 (0,49; 6,51)	5	4 (80,0)	2,86 (1,22; N.A.)	1,05 (0,30; 3,60) 0,9572	
Altersgruppe III								0,5369
< 65 Jahre	48	34 (70,8)	1,81 (1,25; 3,25)	19	10 (52,6)	3,71 (1,31; N.A.)	1,56 (0,77; 3,19) 0,2103	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	28 (82,4)	1,91 (1,02; 2,79)	22	10 (45,5)	15,61 (2,14; 25,26)	2,58 (1,25; 5,34) 0,0083	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	8 (88,9)	0,90 (0,43; 5,49)	5	4 (80,0)	2,86 (1,22; N.A.)	1,74 (0,50; 6,05) 0,3880	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,8192
männlich	63	51 (81,0)	1,77 (0,99; 2,60)	31	17 (54,8)	4,11 (1,81; 25,26)	1,84 (1,06; 3,20) 0,0282	
weiblich	31	19 (61,3)	2,76 (1,38; 19,32)	15	7 (46,7)	3,71 (1,77; N.A.)	1,83 (0,76; 4,39) 0,1714	
Ethnie I								N.A.
weiß	91	68 (74,7)	1,81 (1,41; 2,76)	46	24 (52,2)	4,11 (2,23; 25,26)	1,82 (1,14; 2,90) 0,0115	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	0,76 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	1 (50,0)	N.A. (1,48; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Ethnie II								N.A.
weiß	91	68 (74,7)	1,81 (1,41; 2,76)	46	24 (52,2)	4,11 (2,23; 25,26)	1,82 (1,14; 2,90) 0,0115	
andere	3	2 (66,7)	1,48 (0,76; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,5374
USA	82	63 (76,8)	1,77 (1,41; 2,76)	42	23 (54,8)	3,81 (1,91; 25,26)	1,75 (1,08; 2,82) 0,0213	
Frankreich	12	7 (58,3)	2,17 (0,20; N.A.)	4	1 (25,0)	N.A. (3,71; N.A.)	3,18 (0,38; 26,75) 0,2614	
ECOG Performance Status								0,1324*
0	78	61 (78,2)	2,17 (1,48; 2,79)	37	18 (48,6)	15,61 (2,86; 25,26)	2,11 (1,24; 3,58) 0,0047	
1	14	8 (57,1)	0,99 (0,59; N.A.)	9	6 (66,7)	1,22 (0,49; N.A.)	1,15 (0,40; 3,35) 0,7894	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	1,25 (0,46; 2,17)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	89	65 (73,0)	2,17 (1,41; 2,79)	46	24 (52,2)	4,11 (2,23; 25,26)	1,72 (1,08; 2,76) 0,0220	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,7522
III	10	9 (90,0)	1,46 (0,59; 5,16)	9	5 (55,6)	3,71 (1,77; N.A.)	1,79 (0,56; 5,69) 0,3360	
IV	84	61 (72,6)	1,81 (1,41; 2,76)	37	19 (51,4)	15,61 (2,14; 25,26)	1,79 (1,06; 3,00) 0,0264	
Behandlungsdauer								0,3038

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
≤ 1 Monat	24	17 (70,8)	0,99 (0,49; 1,38)	8	6 (75,0)	1,25 (0,49; N.A.)	1,36 (0,53; 3,46) 0,5209	
1 - 3 Monate	31	25 (80,6)	2,17 (1,38; 2,76)	17	9 (52,9)	2,86 (1,81; N.A.)	2,10 (0,97; 4,52) 0,0528	
3 - 6 Monate	12	12 (100,0)	1,25 (0,23; 3,71)	10	4 (40,0)	N.A. (1,77; N.A.)	5,62 (1,76; 17,89) 0,0012	
6 - 12 Monate	6	3 (50,0)	N.A. (1,41; N.A.)	6	2 (33,3)	N.A. (1,18; N.A.)	1,38 (0,23; 8,30) 0,7206	
> 12 Monate	21	13 (61,9)	14,49 (1,64; N.A.)	5	3 (60,0)	25,26 (0,43; 25,26)	1,04 (0,29; 3,67) 0,9472	
PD-L1 Status I								0,1169*
< 1 %	34	24 (70,6)	2,17 (1,08; 3,25)	14	9 (64,3)	3,71 (1,18; 25,26)	1,42 (0,66; 3,07) 0,3769	
≥ 1 %	45	35 (77,8)	1,64 (0,89; 2,69)	23	8 (34,8)	15,61 (2,23; N.A.)	3,20 (1,48; 6,93) 0,0019	
PD-L1 Status II								0,9608
< 5 %	55	39 (70,9)	1,77 (1,08; 2,86)	26	11 (42,3)	25,26 (1,77; 25,26)	2,22 (1,13; 4,34) 0,0169	
≥ 5 %	24	20 (83,3)	2,17 (0,99; 2,69)	11	6 (54,5)	15,61 (1,81; 15,61)	2,30 (0,91; 5,79) 0,0701	
PD-L1 Status III								0,5955
< 10 %	63	46 (73,0)	1,64 (1,02; 2,79)	29	12 (41,4)	25,26 (1,77; 25,26)	2,41 (1,27; 4,56) 0,0053	
≥ 10 %	16	13 (81,3)	2,17 (1,25; 6,14)	8	5 (62,5)	9,23 (1,81; 15,61)	1,82 (0,64; 5,20) 0,2621	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende								
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.  (2) Unstratifizierter Log-rank Test.  (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.  (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Tabelle 4-6: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	94	60 (63,8)	2,60 (1,77; 4,40)	46	20 (43,5)	11,83 (2,86; N.A.)	1,62 (0,97; 2,69) 0,0606	
BRAF Status lt. CRF								0,8187
BRAF-Mutation positiv	22	14 (63,6)	2,17 (1,05; N.A.)	9	4 (44,4)	N.A. (0,43; N.A.)	1,51 (0,50; 4,61) 0,4639	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	72	46 (63,9)	2,63 (1,77; 4,57)	37	16 (43,2)	11,83 (2,86; N.A.)	1,65 (0,93; 2,92) 0,0832	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,1694*
M0 / M1a / M1b	49	29 (59,2)	3,02 (1,64; 5,82)	25	7 (28,0)	N.A. (3,71; N.A.)	2,53 (1,11; 5,79) 0,0225	
M1c	44	30 (68,2)	2,37 (1,51; 6,67)	20	12 (60,0)	7,03 (0,92; N.A.)	1,09 (0,56; 2,15) 0,7891	
Altersgruppe I								0,8868
< 65 Jahre	48	30 (62,5)	2,76 (1,68; 6,67)	19	7 (36,8)	N.A. (1,91; N.A.)	1,78 (0,78; 4,06) 0,1686	
≥ 65 Jahre	46	30 (65,2)	2,17 (1,51; 4,40)	27	13 (48,1)	11,83 (2,17; N.A.)	1,52 (0,79; 2,94) 0,2041	
Altersgruppe II								0,1709*
< 65 Jahre	48	30 (62,5)	2,76 (1,68; 6,67)	19	7 (36,8)	N.A. (1,91; N.A.)	1,78 (0,78; 4,06) 0,1686	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	34	24 (70,6)	2,27 (1,51; 4,40)	22	9 (40,9)	15,61 (2,23; N.A.)	2,05 (0,95; 4,45) 0,0630	
≥ 75 Jahre	12	6 (50,0)	1,77 (0,46; N.A.)	5	4 (80,0)	1,28 (0,39; N.A.)	0,64 (0,18; 2,28) 0,4889	
Altersgruppe III								0,4241
< 65 Jahre	48	30 (62,5)	2,76 (1,68; 6,67)	19	7 (36,8)	N.A. (1,91; N.A.)	1,78 (0,78; 4,06) 0,1686	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	24 (70,6)	2,27 (1,51; 4,40)	22	9 (40,9)	15,61 (2,23; N.A.)	2,05 (0,95; 4,45) 0,0630	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	6 (66,7)	1,15 (0,20; N.A.)	5	4 (80,0)	1,28 (0,39; N.A.)	0,98 (0,27; 3,49) 0,9715	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,2550
männlich	63	40 (63,5)	2,63 (2,14; 5,32)	31	15 (48,4)	15,61 (2,17; N.A.)	1,34 (0,74; 2,43) 0,3315	
weiblich	31	20 (64,5)	2,17 (1,41; 19,32)	15	5 (33,3)	11,83 (1,91; 11,83)	2,48 (0,92; 6,66) 0,0633	
Ethnie I								N.A.
weiß	91	58 (63,7)	2,60 (1,77; 4,57)	46	20 (43,5)	11,83 (2,86; N.A.)	1,62 (0,97; 2,69) 0,0626	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	1,71 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	1 (50,0)	N.A. (2,17; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Ethnie II								N.A.
weiß	91	58 (63,7)	2,60 (1,77; 4,57)	46	20 (43,5)	11,83 (2,86; N.A.)	1,62 (0,97; 2,69) 0,0626	
andere	3	2 (66,7)	2,17 (1,71; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,2099
USA	82	51 (62,2)	2,76 (2,17; 5,32)	42	19 (45,2)	11,83 (2,23; N.A.)	1,42 (0,84; 2,41) 0,1926	
Frankreich	12	9 (75,0)	1,31 (0,20; 3,02)	4	1 (25,0)	N.A. (3,71; N.A.)	6,42 (0,79; 52,03) 0,0482	
ECOG Performance Status								0,1250*
0	78	50 (64,1)	2,63 (2,17; 4,57)	37	14 (37,8)	15,61 (3,71; N.A.)	1,95 (1,07; 3,53) 0,0253	
1	14	8 (57,1)	1,31 (0,59; N.A.)	9	6 (66,7)	1,22 (0,72; N.A.)	0,88 (0,31; 2,55) 0,8275	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	1,25 (0,46; 2,20)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	89	55 (61,8)	2,76 (2,17; 5,32)	46	20 (43,5)	11,83 (2,86; N.A.)	1,52 (0,91; 2,54) 0,1083	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,4028
III	10	7 (70,0)	2,60 (0,59; N.A.)	9	5 (55,6)	3,71 (0,39; 4,21)	0,73 (0,21; 2,56) 0,6171	
IV	84	53 (63,1)	2,60 (1,64; 4,40)	37	15 (40,5)	15,61 (2,23; N.A.)	1,77 (0,99; 3,15) 0,0494	
Behandlungsdauer								0,9220

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≤ 1 Monat	24	20 (83,3)	1,00 (0,46; 1,18)	8	5 (62,5)	1,25 (0,72; N.A.)	2,08 (0,77; 5,57) 0,1429	
1 - 3 Monate	31	21 (67,7)	2,53 (1,71; 2,83)	17	9 (52,9)	11,83 (1,91; 11,83)	1,69 (0,75; 3,83) 0,2000	
3 - 6 Monate	12	8 (66,7)	4,94 (1,35; 6,67)	10	3 (30,0)	N.A. (0,39; N.A.)	2,25 (0,60; 8,51) 0,2177	
6 - 12 Monate	6	2 (33,3)	N.A. (4,40; N.A.)	6	1 (16,7)	N.A. (3,71; N.A.)	1,88 (0,17; 20,82) 0,5992	
> 12 Monate	21	9 (42,9)	N.A. (2,17; N.A.)	5	2 (40,0)	15,61 (0,43; N.A.)	0,90 (0,19; 4,24) 0,8831	
PD-L1 Status I								0,8524
< 1 %	34	19 (55,9)	3,02 (1,41; N.A.)	14	5 (35,7)	N.A. (0,99; N.A.)	1,80 (0,67; 4,84) 0,2354	
≥ 1 %	45	32 (71,1)	2,37 (1,64; 4,04)	23	10 (43,5)	11,83 (2,23; N.A.)	1,99 (0,97; 4,06) 0,0545	
PD-L1 Status II								0,6710
< 5 %	55	31 (56,4)	4,04 (1,77; N.A.)	26	9 (34,6)	N.A. (2,17; N.A.)	1,82 (0,87; 3,83) 0,1071	
≥ 5 %	24	20 (83,3)	2,17 (1,35; 2,63)	11	6 (54,5)	11,83 (2,23; 15,61)	2,35 (0,93; 5,94) 0,0630	
PD-L1 Status III								0,8415
< 10 %	63	38 (60,3)	2,60 (1,64; 5,32)	29	10 (34,5)	N.A. (2,17; N.A.)	2,04 (1,02; 4,10) 0,0402	
≥ 10 %	16	13 (81,3)	2,20 (1,51; 10,05)	8	5 (62,5)	11,83 (2,23; 15,61)	1,96 (0,68; 5,63) 0,1995	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende								
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.  (2) Unstratifizierter Log-rank Test.  (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.  (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	94	41 (43,6)	6,67 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,47 (1,76; 11,33) 0,0005	
BRAF Status lt. CRF								0,1998*
BRAF- Mutation positiv	22	9 (40,9)	N.A. (2,76; N.A.)	9	2 (22,2)	N.A. (0,95; N.A.)	1,63 (0,34; 7,77) 0,5368	
BRAF- Mutation negativ bzw. Wildtyp	72	32 (44,4)	5,29 (3,06; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,49 (1,99; 21,19) 0,0004	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,6700
M0 / M1a / M1b	49	19 (38,8)	N.A. (3,45; N.A.)	25	2 (8,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,55 (1,29; 23,85) 0,0095	
M1c	44	21 (47,7)	6,21 (2,76; N.A.)	20	3 (15,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,51 (1,05; 11,81) 0,0302	
Altersgruppe I								0,2848
< 65 Jahre	48	19 (39,6)	15,64 (3,45; N.A.)	19	3 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,57 (0,76; 8,75) 0,1145	
≥ 65 Jahre	46	22 (47,8)	4,44 (2,76; N.A.)	27	2 (7,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	7,50 (1,76; 31,92) 0,0013	
Altersgruppe II								0,4625
< 65 Jahre	48	19 (39,6)	15,64 (3,45; N.A.)	19	3 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,57 (0,76; 8,75) 0,1145	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	34	16 (47,1)	6,21 (2,76; N.A.)	22	1 (4,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	11,64 (1,54; 87,76) 0,0025	
≥ 75 Jahre	12	6 (50,0)	2,76 (0,20; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (1,38; N.A.)	3,12 (0,37; 25,99) 0,2669	
Altersgruppe III								0,4691
< 65 Jahre	48	19 (39,6)	15,64 (3,45; N.A.)	19	3 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,57 (0,76; 8,75) 0,1145	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	16 (47,1)	6,21 (2,76; N.A.)	22	1 (4,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	11,64 (1,54; 87,76) 0,0025	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	6 (66,7)	2,69 (0,03; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (1,38; N.A.)	4,67 (0,56; 38,98) 0,1176	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,7901
männlich	63	28 (44,4)	6,21 (3,84; N.A.)	31	3 (9,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,98 (1,51; 16,39) 0,0033	
weiblich	31	13 (41,9)	15,64 (1,77; N.A.)	15	2 (13,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,55 (0,79; 15,89) 0,0766	
Ethnie I								N.A.
weiß	91	40 (44,0)	6,21 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,54 (1,79; 11,52) 0,0005	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	1,71 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Ethnie II								N.A.
weiß	91	40 (44,0)	6,21 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,54 (1,79; 11,52) 0,0005	
andere	3	1 (33,3)	N.A. (1,71; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,9885
USA	82	36 (43,9)	6,21 (3,84; N.A.)	42	5 (11,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,06 (1,59; 10,34) 0,0015	
Frankreich	12	5 (41,7)	15,64 (0,20; N.A.)	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,2006	
ECOG Performance Status								0,0377**
0	78	34 (43,6)	6,67 (4,04; N.A.)	37	2 (5,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	9,29 (2,23; 38,72) 0,0002	
1	14	6 (42,9)	3,45 (0,99; N.A.)	9	3 (33,3)	N.A. (0,95; N.A.)	1,33 (0,33; 5,36) 0,6902	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	89	40 (44,9)	6,67 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,54 (1,79; 11,52) 0,0005	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,9902
III	10	3 (30,0)	N.A. (1,71; N.A.)	9	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,1343	
IV	84	38 (45,2)	6,21 (3,45; N.A.)	37	5 (13,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,79 (1,49; 9,63) 0,0026	
Behandlungsdauer								0,5954

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≤ 1 Monat	24	14 (58,3)	1,35 (0,95; N.A.)	8	4 (50,0)	1,38 (0,95; N.A.)	1,63 (0,53; 4,98) 0,3744	
1 - 3 Monate	31	17 (54,8)	2,83 (2,60; N.A.)	17	1 (5,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	12,23 (1,63; 92,05) 0,0019	
3 - 6 Monate	12	9 (75,0)	4,93 (3,84; 6,67)	10	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0035	
6 - 12 Monate	6	0	N.A. (N.A.; N.A.)	6	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
> 12 Monate	21	1 (4,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,8231	
PD-L1 Status I								0,3200
< 1 %	34	14 (41,2)	N.A. (2,76; N.A.)	14	2 (14,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,49 (0,79; 15,36) 0,0788	
≥ 1 %	45	22 (48,9)	6,21 (2,76; N.A.)	23	1 (4,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	11,90 (1,60; 88,54) 0,0020	
PD-L1 Status II								0,9904
< 5 %	55	24 (43,6)	6,67 (3,84; N.A.)	26	2 (7,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,39 (1,51; 27,11) 0,0038	
≥ 5 %	24	12 (50,0)	6,21 (1,87; N.A.)	11	1 (9,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,71 (0,87; 51,74) 0,0348	
PD-L1 Status III								0,9903
< 10 %	63	29 (46,0)	5,29 (2,83; N.A.)	29	3 (10,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,08 (1,54; 16,71) 0,0029	
≥ 10 %	16	7 (43,8)	N.A. (1,87; N.A.)	8	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0477	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie-abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende  AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis  (1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).								

**Hauptanalyse 2: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**

Tabelle 4-8: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	94	93 (98,9)	0,13 (0,07; 0,20)	46	46 (100,0)	0,21 (0,07; 0,36)	1,28 (0,89; 1,84) 0,1639	
BRAF Status lt. CRF								0,1881*
BRAF-Mutation positiv	22	21 (95,5)	0,08 (0,03; 0,20)	9	9 (100,0)	0,30 (0,03; 1,08)	2,07 (0,86; 5,01) 0,0836	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	72	72 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,11 (0,74; 1,67) 0,5849	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,7992
M0 / M1a / M1b	49	48 (98,0)	0,13 (0,07; 0,26)	25	25 (100,0)	0,30 (0,07; 0,49)	1,28 (0,78; 2,10) 0,2925	
M1c	44	44 (100,0)	0,08 (0,03; 0,20)	20	20 (100,0)	0,15 (0,03; 0,49)	1,28 (0,75; 2,21) 0,3593	
Altersgruppe I								0,1864*
< 65 Jahre	48	47 (97,9)	0,11 (0,03; 0,20)	19	19 (100,0)	0,13 (0,03; 0,30)	0,92 (0,53; 1,58) 0,6905	
≥ 65 Jahre	46	46 (100,0)	0,15 (0,07; 0,26)	27	27 (100,0)	0,30 (0,07; 0,72)	1,53 (0,93; 2,51) 0,0704	
Altersgruppe II								0,4237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
< 65 Jahre	48	47 (97,9)	0,11 (0,03; 0,20)	19	19 (100,0)	0,13 (0,03; 0,30)	0,92 (0,53; 1,58) 0,6905	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	34 (100,0)	0,15 (0,07; 0,30)	22	22 (100,0)	0,31 (0,03; 0,72)	1,48 (0,84; 2,60) 0,1437	
≥ 75 Jahre	12	12 (100,0)	0,13 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,30 (0,03; 1,22)	1,46 (0,50; 4,32) 0,5030	
Altersgruppe III								0,4444
< 65 Jahre	48	47 (97,9)	0,11 (0,03; 0,20)	19	19 (100,0)	0,13 (0,03; 0,30)	0,92 (0,53; 1,58) 0,6905	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	34 (100,0)	0,15 (0,07; 0,30)	22	22 (100,0)	0,31 (0,03; 0,72)	1,48 (0,84; 2,60) 0,1437	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	9 (100,0)	0,20 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,30 (0,03; 1,22)	1,36 (0,44; 4,26) 0,6283	
≥ 85 Jahre	3	3 (100,0)	0,07 (0,03; 0,66)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,6084
männlich	63	63 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	31	31 (100,0)	0,23 (0,07; 0,36)	1,35 (0,87; 2,11) 0,1639	
weiblich	31	30 (96,8)	0,13 (0,03; 0,23)	15	15 (100,0)	0,20 (0,03; 0,49)	1,06 (0,57; 2,00) 0,8526	
Ethnie I								N.A.
weiß	91	90 (98,9)	0,13 (0,07; 0,20)	46	46 (100,0)	0,21 (0,07; 0,36)	1,25 (0,87; 1,79) 0,2064	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
asiatisch	1	1 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	2 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	91	90 (98,9)	0,13 (0,07; 0,20)	46	46 (100,0)	0,21 (0,07; 0,36)	1,25 (0,87; 1,79) 0,2064	
andere	3	3 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,9117
USA	82	82 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	42	42 (100,0)	0,21 (0,07; 0,30)	1,28 (0,87; 1,87) 0,1945	
Frankreich	12	11 (91,7)	0,07 (0,03; 0,59)	4	4 (100,0)	0,21 (0,03; 0,72)	1,25 (0,33; 4,67) 0,6977	
ECOG Performance Status								0,1748*
0	78	78 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	37	37 (100,0)	0,30 (0,10; 0,49)	1,42 (0,95; 2,12) 0,0773	
1	14	14 (100,0)	0,16 (0,03; 0,43)	9	9 (100,0)	0,03 (0,03; 0,30)	0,71 (0,30; 1,69) 0,4324	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	0,28 (0,03; 0,85)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	89	88 (98,9)	0,13 (0,07; 0,20)	46	46 (100,0)	0,21 (0,07; 0,36)	1,29 (0,90; 1,86) 0,1518	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,9895
III	10	10 (100,0)	0,21 (0,03; 0,43)	9	9 (100,0)	0,30 (0,03; 0,72)	1,17 (0,46; 2,98) 0,7027	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
IV	84	83 (98,8)	0,13 (0,07; 0,20)	37	37 (100,0)	0,10 (0,07; 0,36)	1,26 (0,85; 1,88) 0,2287	
Behandlungsdauer								0,2600
≤ 1 Monat	24	23 (95,8)	0,16 (0,07; 0,46)	8	8 (100,0)	0,08 (0,03; 0,72)	0,76 (0,33; 1,73) 0,4928	
1 - 3 Monate	31	31 (100,0)	0,10 (0,03; 0,30)	17	17 (100,0)	0,26 (0,03; 0,72)	1,36 (0,74; 2,49) 0,3470	
3 - 6 Monate	12	12 (100,0)	0,15 (0,03; 0,33)	10	10 (100,0)	0,07 (0,03; 0,30)	0,86 (0,36; 2,05) 0,7581	
6 - 12 Monate	6	6 (100,0)	0,05 (0,03; 0,53)	6	6 (100,0)	0,34 (0,07; 0,49)	1,73 (0,50; 5,95) 0,3674	
> 12 Monate	21	21 (100,0)	0,13 (0,03; 0,20)	5	5 (100,0)	0,72 (0,03; 12,94)	2,59 (0,84; 7,96) 0,0671	
PD-L1 Status I								0,5634
< 1 %	34	33 (97,1)	0,10 (0,03; 0,23)	14	14 (100,0)	0,13 (0,03; 0,30)	1,15 (0,60; 2,19) 0,6388	
≥ 1 %	45	45 (100,0)	0,16 (0,07; 0,26)	23	23 (100,0)	0,36 (0,07; 0,49)	1,45 (0,86; 2,45) 0,1225	
PD-L1 Status II								0,3333
< 5 %	55	54 (98,2)	0,13 (0,07; 0,23)	26	26 (100,0)	0,16 (0,03; 0,36)	1,15 (0,72; 1,86) 0,4691	
≥ 5 %	24	24 (100,0)	0,15 (0,03; 0,46)	11	11 (100,0)	0,43 (0,03; 0,76)	1,72 (0,79; 3,73) 0,1486	
PD-L1 Status III								0,0970*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
< 10 %	63	62 (98,4)	0,13 (0,07; 0,23)	29	29 (100,0)	0,07 (0,03; 0,30)	1,05 (0,67; 1,64) 0,7427	
≥ 10 %	16	16 (100,0)	0,16 (0,03; 0,49)	8	8 (100,0)	0,72 (0,03; 1,08)	2,60 (0,99; 6,82) 0,0400	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

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

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis

- (1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
- (2) Unstratifizierter Log-rank Test.
- (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung\*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
- (4) p-Werte zwischen  $\geq 0,05$  und  $< 0,20$  werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte  $< 0,05$  mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Tabelle 4-9: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	94	72 (76,6)	1,81 (1,41; 2,76)	46	30 (65,2)	4,11 (2,23; 9,43)	1,55 (1,01; 2,37) 0,0456	
BRAF Status lt. CRF								0,2815
BRAF-Mutation positiv	22	14 (63,6)	2,17 (0,89; 20,73)	9	6 (66,7)	5,26 (0,43; N.A.)	1,01 (0,38; 2,67) 0,9839	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	72	58 (80,6)	1,81 (1,41; 2,76)	37	24 (64,9)	4,11 (2,37; 15,61)	1,77 (1,10; 2,86) 0,0180	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,3267
M0 / M1a / M1b	49	37 (75,5)	1,64 (0,85; 5,16)	25	15 (60,0)	6,54 (2,86; 25,26)	1,75 (0,96; 3,22) 0,0683	
M1c	44	34 (77,3)	2,27 (1,51; 2,83)	20	14 (70,0)	2,97 (0,92; 15,61)	1,29 (0,68; 2,42) 0,4367	
Altersgruppe I								0,4453
< 65 Jahre	48	35 (72,9)	1,81 (1,22; 3,25)	19	12 (63,2)	3,71 (1,31; N.A.)	1,41 (0,73; 2,73) 0,3012	
≥ 65 Jahre	46	37 (80,4)	1,94 (1,38; 2,79)	27	18 (66,7)	6,54 (2,14; 15,61)	1,87 (1,06; 3,31) 0,0282	
Altersgruppe II								0,2071
< 65 Jahre	48	35 (72,9)	1,81 (1,22; 3,25)	19	12 (63,2)	3,71 (1,31; N.A.)	1,41 (0,73; 2,73) 0,3012	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	34	30 (88,2)	1,79 (1,02; 2,76)	22	13 (59,1)	9,43 (2,14; 25,26)	2,31 (1,20; 4,47) 0,0107	
≥ 75 Jahre	12	7 (58,3)	5,49 (0,49; N.A.)	5	5 (100,0)	2,86 (1,22; 7,62)	0,80 (0,25; 2,55) 0,7075	
Altersgruppe III								0,4261
< 65 Jahre	48	35 (72,9)	1,81 (1,22; 3,25)	19	12 (63,2)	3,71 (1,31; N.A.)	1,41 (0,73; 2,73) 0,3012	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	30 (88,2)	1,79 (1,02; 2,76)	22	13 (59,1)	9,43 (2,14; 25,26)	2,31 (1,20; 4,47) 0,0107	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	7 (77,8)	1,43 (0,43; 6,51)	5	5 (100,0)	2,86 (1,22; 7,62)	1,57 (0,45; 5,42) 0,4737	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,6763
männlich	63	50 (79,4)	2,17 (1,08; 2,76)	31	22 (71,0)	4,11 (1,81; 9,43)	1,44 (0,87; 2,39) 0,1560	
weiblich	31	22 (71,0)	1,81 (1,25; 3,25)	15	8 (53,3)	4,37 (1,77; N.A.)	1,96 (0,86; 4,44) 0,1026	
Ethnie I								N.A.
weiß	91	70 (76,9)	1,94 (1,41; 2,76)	46	30 (65,2)	4,11 (2,23; 9,43)	1,55 (1,01; 2,39) 0,0439	
afroamerikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	0,76 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	1 (50,0)	N.A. (1,48; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Ethnie II								N.A.
weiß	91	70 (76,9)	1,94 (1,41; 2,76)	46	30 (65,2)	4,11 (2,23; 9,43)	1,55 (1,01; 2,39) 0,0439	
andere	3	2 (66,7)	1,48 (0,76; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,4564
USA	82	65 (79,3)	1,81 (1,41; 2,76)	42	29 (69,0)	3,96 (2,14; 9,43)	1,50 (0,97; 2,33) 0,0696	
Frankreich	12	7 (58,3)	2,17 (0,20; N.A.)	4	1 (25,0)	N.A. (3,71; N.A.)	3,26 (0,39; 27,55) 0,2520	
ECOG Performance Status								0,2007
0	78	63 (80,8)	1,99 (1,41; 2,79)	37	23 (62,2)	6,54 (3,71; 15,61)	1,79 (1,10; 2,89) 0,0168	
1	14	9 (64,3)	0,99 (0,59; N.A.)	9	7 (77,8)	1,22 (0,49; N.A.)	1,06 (0,39; 2,87) 0,9025	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	1,25 (0,46; 2,17)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	89	67 (75,3)	2,17 (1,41; 2,79)	46	30 (65,2)	4,11 (2,23; 9,43)	1,48 (0,96; 2,28) 0,0778	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,6480
III	10	9 (90,0)	1,46 (0,59; 5,16)	9	6 (66,7)	3,71 (1,77; N.A.)	1,86 (0,64; 5,44) 0,2633	
IV	84	63 (75,0)	1,81 (1,41; 2,76)	37	24 (64,9)	5,26 (2,14; 15,61)	1,50 (0,93; 2,41) 0,0920	
Behandlungsdauer								0,4843

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
≤ 1 Monat	24	19 (79,2)	0,99 (0,49; 1,35)	8	7 (87,5)	1,25 (0,49; 2,37)	1,43 (0,59; 3,46) 0,4172	
1 - 3 Monate	31	25 (80,6)	2,17 (1,51; 2,76)	17	10 (58,8)	2,86 (1,81; N.A.)	1,90 (0,91; 3,99) 0,0862	
3 - 6 Monate	12	12 (100,0)	1,25 (0,23; 3,71)	10	7 (70,0)	5,90 (1,77; N.A.)	5,05 (1,72; 14,80) 0,0013	
6 - 12 Monate	6	3 (50,0)	N.A. (1,41; N.A.)	6	3 (50,0)	N.A. (1,18; N.A.)	0,98 (0,20; 4,88) 0,9807	
> 12 Monate	21	13 (61,9)	14,49 (1,64; N.A.)	5	3 (60,0)	25,26 (0,43; 25,26)	1,05 (0,30; 3,71) 0,9362	
PD-L1 Status I								0,1751*
< 1 %	34	24 (70,6)	2,17 (1,08; 3,71)	14	10 (71,4)	3,91 (1,18; 25,26)	1,27 (0,60; 2,66) 0,5389	
≥ 1 %	45	37 (82,2)	1,64 (0,89; 2,69)	23	12 (52,2)	9,43 (2,37; N.A.)	2,40 (1,25; 4,64) 0,0071	
PD-L1 Status II								0,8856
< 5 %	55	41 (74,5)	1,64 (1,08; 2,86)	26	15 (57,7)	7,62 (1,77; 25,26)	1,82 (1,00; 3,30) 0,0466	
≥ 5 %	24	20 (83,3)	2,17 (0,99; 2,69)	11	7 (63,6)	5,26 (1,81; N.A.)	1,94 (0,81; 4,65) 0,1294	
PD-L1 Status III								0,5626
< 10 %	63	48 (76,2)	1,64 (1,02; 2,76)	29	16 (55,2)	7,62 (1,77; 25,26)	2,00 (1,13; 3,53) 0,0154	
≥ 10 %	16	13 (81,3)	2,17 (1,25; 6,14)	8	6 (75,0)	4,06 (1,81; N.A.)	1,49 (0,56; 3,98) 0,4322	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.  (2) Unstratifizierter Log-rank Test.  (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.  (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Tabelle 4-10: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	94	62 (66,0)	2,60 (1,77; 4,40)	46	27 (58,7)	5,26 (2,23; 15,61)	1,30 (0,82; 2,04) 0,2607	
BRAF Status lt. CRF								0,5756
BRAF-Mutation positiv	22	14 (63,6)	2,17 (1,18; N.A.)	9	6 (66,7)	5,26 (0,43; N.A.)	1,00 (0,38; 2,61) 0,9937	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	72	48 (66,7)	2,63 (1,77; 4,40)	37	21 (56,8)	7,62 (2,86; N.A.)	1,38 (0,83; 2,31) 0,2176	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,6895
M0 / M1a / M1b	49	29 (59,2)	3,02 (1,64; N.A.)	25	13 (52,0)	6,54 (3,71; N.A.)	1,48 (0,77; 2,85) 0,2407	
M1c	44	32 (72,7)	2,37 (1,51; 3,61)	20	13 (65,0)	3,30 (0,92; N.A.)	1,11 (0,58; 2,14) 0,7400	
Altersgruppe I								0,7042
< 65 Jahre	48	31 (64,6)	2,76 (1,64; 6,67)	19	9 (47,4)	N.A. (1,91; N.A.)	1,54 (0,73; 3,24) 0,2564	
≥ 65 Jahre	46	31 (67,4)	2,37 (1,54; 4,04)	27	18 (66,7)	4,90 (2,17; 15,61)	1,22 (0,68; 2,20) 0,5001	
Altersgruppe II								0,1237*
< 65 Jahre	48	31 (64,6)	2,76 (1,64; 6,67)	19	9 (47,4)	N.A. (1,91; N.A.)	1,54 (0,73; 3,24) 0,2564	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	34	25 (73,5)	2,37 (1,54; 3,61)	22	13 (59,1)	6,54 (2,23; N.A.)	1,66 (0,84; 3,27) 0,1425	
≥ 75 Jahre	12	6 (50,0)	N.A. (0,46; N.A.)	5	5 (100,0)	1,28 (0,39; 7,62)	0,48 (0,15; 1,59) 0,2214	
Altersgruppe III								0,3692
< 65 Jahre	48	31 (64,6)	2,76 (1,64; 6,67)	19	9 (47,4)	N.A. (1,91; N.A.)	1,54 (0,73; 3,24) 0,2564	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	25 (73,5)	2,37 (1,54; 3,61)	22	13 (59,1)	6,54 (2,23; N.A.)	1,66 (0,84; 3,27) 0,1425	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	6 (66,7)	1,15 (0,20; N.A.)	5	5 (100,0)	1,28 (0,39; 7,62)	0,74 (0,22; 2,44) 0,6143	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,1141*
männlich	63	40 (63,5)	2,63 (2,14; 5,82)	31	20 (64,5)	4,04 (2,10; 15,61)	1,01 (0,59; 1,74) 0,9582	
weiblich	31	22 (71,0)	2,17 (1,41; 3,61)	15	7 (46,7)	11,83 (1,91; 11,83)	2,24 (0,95; 5,33) 0,0598	
Ethnie I								N.A.
weiß	91	60 (65,9)	2,60 (1,77; 4,40)	46	27 (58,7)	5,26 (2,23; 15,61)	1,30 (0,82; 2,05) 0,2622	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	1,71 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	1 (50,0)	N.A. (2,17; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Ethnie II								N.A.
weiß	91	60 (65,9)	2,60 (1,77; 4,40)	46	27 (58,7)	5,26 (2,23; 15,61)	1,30 (0,82; 2,05) 0,2622	
andere	3	2 (66,7)	2,17 (1,71; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,3172
USA	82	54 (65,9)	2,63 (1,77; 4,57)	42	25 (59,5)	5,26 (2,23; 15,61)	1,19 (0,74; 1,91) 0,4848	
Frankreich	12	8 (66,7)	2,14 (0,46; 3,02)	4	2 (50,0)	N.A. (3,71; N.A.)	3,35 (0,68; 16,46) 0,1174	
ECOG Performance Status								0,1422*
0	78	53 (67,9)	2,63 (2,17; 4,40)	37	20 (54,1)	7,62 (4,04; N.A.)	1,53 (0,91; 2,56) 0,1056	
1	14	8 (57,1)	1,31 (0,89; N.A.)	9	7 (77,8)	1,22 (0,72; N.A.)	0,71 (0,26; 1,97) 0,5191	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	1,25 (0,46; 2,20)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	89	57 (64,0)	2,76 (2,17; 4,57)	46	27 (58,7)	5,26 (2,23; 15,61)	1,22 (0,77; 1,93) 0,3979	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,3120
III	10	7 (70,0)	2,60 (1,15; N.A.)	9	7 (77,8)	3,71 (0,39; 4,90)	0,69 (0,23; 2,08) 0,5032	
IV	84	55 (65,5)	2,60 (1,64; 4,40)	37	20 (54,1)	7,62 (2,86; N.A.)	1,43 (0,86; 2,40) 0,1698	
Behandlungsdauer								0,8585

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≤ 1 Monat	24	20 (83,3)	1,05 (0,46; 1,22)	8	6 (75,0)	1,25 (0,72; N.A.)	1,80 (0,71; 4,58) 0,2186	
1 - 3 Monate	31	23 (74,2)	2,53 (1,71; 2,83)	17	12 (70,6)	4,04 (1,91; 11,83)	1,45 (0,70; 3,00) 0,3048	
3 - 6 Monate	12	8 (66,7)	4,94 (1,35; N.A.)	10	6 (60,0)	6,54 (0,39; N.A.)	1,18 (0,41; 3,41) 0,7621	
6 - 12 Monate	6	2 (33,3)	N.A. (4,40; N.A.)	6	1 (16,7)	N.A. (3,71; N.A.)	1,88 (0,17; 20,82) 0,5992	
> 12 Monate	21	9 (42,9)	N.A. (2,17; N.A.)	5	2 (40,0)	N.A. (0,43; N.A.)	0,96 (0,20; 4,53) 0,9509	
<b>PD-L1 Status I</b>								0,5660
< 1 %	34	18 (52,9)	4,40 (1,77; N.A.)	14	7 (50,0)	6,54 (0,99; N.A.)	1,23 (0,51; 2,95) 0,6402	
≥ 1 %	45	35 (77,8)	2,20 (1,54; 2,76)	23	14 (60,9)	7,62 (2,23; 15,61)	1,65 (0,88; 3,07) 0,1144	
<b>PD-L1 Status II</b>								0,6298
< 5 %	55	33 (60,0)	3,12 (1,77; 6,67)	26	13 (50,0)	7,62 (2,10; N.A.)	1,40 (0,73; 2,65) 0,3062	
≥ 5 %	24	20 (83,3)	2,18 (1,35; 2,63)	11	8 (72,7)	5,26 (2,23; 15,61)	1,76 (0,76; 4,05) 0,1784	
<b>PD-L1 Status III</b>								0,9636
< 10 %	63	40 (63,5)	2,60 (1,64; 4,57)	29	15 (51,7)	6,54 (2,10; N.A.)	1,49 (0,82; 2,71) 0,1832	
≥ 10 %	16	13 (81,3)	2,40 (1,51; 10,05)	8	6 (75,0)	8,54 (2,23; N.A.)	1,59 (0,59; 4,27) 0,3453	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.                      (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-069 (Fragestellung E) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	94	41 (43,6)	6,67 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,47 (1,76; 11,33) 0,0005	
BRAF Status lt. CRF								0,1998*
BRAF- Mutation positiv	22	9 (40,9)	N.A. (2,76; N.A.)	9	2 (22,2)	N.A. (0,95; N.A.)	1,63 (0,34; 7,77) 0,5368	
BRAF- Mutation negativ bzw. Wildtyp	72	32 (44,4)	5,29 (3,06; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,49 (1,99; 21,19) 0,0004	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,6700
M0 / M1a / M1b	49	19 (38,8)	N.A. (3,45; N.A.)	25	2 (8,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,55 (1,29; 23,85) 0,0095	
M1c	44	21 (47,7)	6,21 (2,76; N.A.)	20	3 (15,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,51 (1,05; 11,81) 0,0302	
Altersgruppe I								0,2848
< 65 Jahre	48	19 (39,6)	15,64 (3,45; N.A.)	19	3 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,57 (0,76; 8,75) 0,1145	
≥ 65 Jahre	46	22 (47,8)	4,44 (2,76; N.A.)	27	2 (7,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	7,50 (1,76; 31,92) 0,0013	
Altersgruppe II								0,4625
< 65 Jahre	48	19 (39,6)	15,64 (3,45; N.A.)	19	3 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,57 (0,76; 8,75) 0,1145	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	34	16 (47,1)	6,21 (2,76; N.A.)	22	1 (4,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	11,64 (1,54; 87,76) 0,0025	
≥ 75 Jahre	12	6 (50,0)	2,76 (0,20; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (1,38; N.A.)	3,12 (0,37; 25,99) 0,2669	
Altersgruppe III								0,4691
< 65 Jahre	48	19 (39,6)	15,64 (3,45; N.A.)	19	3 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,57 (0,76; 8,75) 0,1145	
≥ 65 - < 75 Jahre	34	16 (47,1)	6,21 (2,76; N.A.)	22	1 (4,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	11,64 (1,54; 87,76) 0,0025	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	6 (66,7)	2,69 (0,03; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (1,38; N.A.)	4,67 (0,56; 38,98) 0,1176	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,7901
männlich	63	28 (44,4)	6,21 (3,84; N.A.)	31	3 (9,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,98 (1,51; 16,39) 0,0033	
weiblich	31	13 (41,9)	15,64 (1,77; N.A.)	15	2 (13,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,55 (0,79; 15,89) 0,0766	
Ethnie I								N.A.
weiß	91	40 (44,0)	6,21 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,54 (1,79; 11,52) 0,0005	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	1,71 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Ethnie II								N.A.
weiß	91	40 (44,0)	6,21 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,54 (1,79; 11,52) 0,0005	
andere	3	1 (33,3)	N.A. (1,71; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,9885
USA	82	36 (43,9)	6,21 (3,84; N.A.)	42	5 (11,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,06 (1,59; 10,34) 0,0015	
Frankreich	12	5 (41,7)	15,64 (0,20; N.A.)	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,2006	
ECOG Performance Status								0,0377**
0	78	34 (43,6)	6,67 (4,04; N.A.)	37	2 (5,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	9,29 (2,23; 38,72) 0,0002	
1	14	6 (42,9)	3,45 (0,99; N.A.)	9	3 (33,3)	N.A. (0,95; N.A.)	1,33 (0,33; 5,36) 0,6902	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	89	40 (44,9)	6,67 (3,84; N.A.)	46	5 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,54 (1,79; 11,52) 0,0005	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,9902
III	10	3 (30,0)	N.A. (1,71; N.A.)	9	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,1343	
IV	84	38 (45,2)	6,21 (3,45; N.A.)	37	5 (13,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,79 (1,49; 9,63) 0,0026	
Behandlungsdauer								0,5954

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≤ 1 Monat	24	14 (58,3)	1,35 (0,95; N.A.)	8	4 (50,0)	1,38 (0,95; N.A.)	1,63 (0,53; 4,98) 0,3744	
1 - 3 Monate	31	17 (54,8)	2,83 (2,60; N.A.)	17	1 (5,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	12,23 (1,63; 92,05) 0,0019	
3 - 6 Monate	12	9 (75,0)	4,93 (3,84; 6,67)	10	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0035	
6 - 12 Monate	6	0	N.A. (N.A.; N.A.)	6	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
> 12 Monate	21	1 (4,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,8231	
PD-L1 Status I								0,3200
< 1 %	34	14 (41,2)	N.A. (2,76; N.A.)	14	2 (14,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,49 (0,79; 15,36) 0,0788	
≥ 1 %	45	22 (48,9)	6,21 (2,76; N.A.)	23	1 (4,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	11,90 (1,60; 88,54) 0,0020	
PD-L1 Status II								0,9904
< 5 %	55	24 (43,6)	6,67 (3,84; N.A.)	26	2 (7,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,39 (1,51; 27,11) 0,0038	
≥ 5 %	24	12 (50,0)	6,21 (1,87; N.A.)	11	1 (9,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,71 (0,87; 51,74) 0,0348	
PD-L1 Status III								0,9903
< 10 %	63	29 (46,0)	5,29 (2,83; N.A.)	29	3 (10,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,08 (1,54; 16,71) 0,0029	
≥ 10 %	16	7 (43,8)	N.A. (1,87; N.A.)	8	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0477	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.  (2) Unstratifizierter Log-rank Test.  (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.  (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

**Anhang 4-G.2.3: Fragestellung E2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten – Endpunkte Verträglichkeit**

Tabelle 4-12: Hauptanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo+Ipi				Ipi				Nivo+Ipi 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 <sup>(1)</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>(2)</sup>	AD in Monaten
Jegliches UE	71	71 (100,0)	0	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0	0,20 (0,07; 0,39)	1,12 (0,75; 1,67)	0,5674	-0,07
UE Grad 3-4	71	57 (80,3)	14 (19,7)	1,77 (1,38; 2,69)	37	20 (54,1)	17 (45,9)	3,81 (2,23; 25,26)	2,05 (1,23; 3,42)	0,0050	-2,04
schwerwiegende UE	71	46 (64,8)	25 (35,2)	2,60 (1,77; 4,57)	37	16 (43,2)	21 (56,8)	11,83 (2,86; N.A.)	1,68 (0,95; 2,97)	0,0730	-9,23
Therapieabbruch wegen UE	71	32 (45,1)	39 (54,9)	5,29 (3,06; N.A.)	37	3 (8,1)	34 (91,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,59 (2,02; 21,51)	0,0003	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.  
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 4-13: Hauptanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende <sup>(3)</sup>	Nivo+Ipi				Ipi				Nivo+Ipi 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 <sup>(1)</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>(2)</sup>	AD in Monaten
Jegliches UE	71	71 (100,0)	0	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0	0,20 (0,07; 0,39)	1,10 (0,74; 1,65)	0,6197	-0,07
UE Grad 3-4	71	58 (81,7)	13 (18,3)	1,81 (1,41; 2,69)	37	24 (64,9)	13 (35,1)	4,11 (2,37; 15,61)	1,82 (1,12; 2,93)	0,0134	-2,30
schwerwiegende UE	71	48 (67,6)	23 (32,4)	2,60 (1,77; 4,40)	37	21 (56,8)	16 (43,2)	7,62 (2,86; N.A.)	1,41 (0,84; 2,37)	0,1871	-5,02
Therapieabbruch wegen UE	71	32 (45,1)	39 (54,9)	5,29 (3,06; N.A.)	37	3 (8,1)	34 (91,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,59 (2,02; 21,51)	0,0003	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; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.  
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.  
(3) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).

### Anhang 4-G.2.4: Fragestellung E2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten – Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

#### Hauptanalyse 1: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Tabelle 4-14: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	71	71 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,12 (0,75; 1,67) 0,5674	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,3582
M0 / M1a / M1b	36	36 (100,0)	0,15 (0,07; 0,30)	20	20 (100,0)	0,16 (0,03; 0,49)	0,95 (0,54; 1,66) 0,9013	
M1c	34	34 (100,0)	0,08 (0,03; 0,23)	16	16 (100,0)	0,16 (0,03; 0,72)	1,32 (0,71; 2,43) 0,3737	
Altersgruppe I								0,0654*
< 65 Jahre	31	31 (100,0)	0,13 (0,03; 0,23)	13	13 (100,0)	0,07 (0,03; 0,20)	0,64 (0,32; 1,26) 0,1354	
≥ 65 Jahre	40	40 (100,0)	0,15 (0,07; 0,26)	24	24 (100,0)	0,33 (0,07; 0,72)	1,42 (0,84; 2,38) 0,1630	
Altersgruppe II								0,1869*
< 65 Jahre	31	31 (100,0)	0,13 (0,03; 0,23)	13	13 (100,0)	0,07 (0,03; 0,20)	0,64 (0,32; 1,26) 0,1354	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	28 (100,0)	0,15 (0,07; 0,30)	19	19 (100,0)	0,36 (0,03; 0,72)	1,34 (0,73; 2,43) 0,3152	
≥ 75 Jahre	12	12 (100,0)	0,13 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,30 (0,03; 1,22)	1,46 (0,50; 4,32) 0,5030	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Altersgruppe III								0,2071
< 65 Jahre	31	31 (100,0)	0,13 (0,03; 0,23)	13	13 (100,0)	0,07 (0,03; 0,20)	0,64 (0,32; 1,26) 0,1354	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	28 (100,0)	0,15 (0,07; 0,30)	19	19 (100,0)	0,36 (0,03; 0,72)	1,34 (0,73; 2,43) 0,3152	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	9 (100,0)	0,20 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,30 (0,03; 1,22)	1,36 (0,44; 4,26) 0,6283	
≥ 85 Jahre	3	3 (100,0)	0,07 (0,03; 0,66)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,6486
männlich	48	48 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	23	23 (100,0)	0,23 (0,03; 0,39)	1,22 (0,73; 2,02) 0,4162	
weiblich	23	23 (100,0)	0,13 (0,03; 0,46)	14	14 (100,0)	0,15 (0,03; 0,72)	0,94 (0,48; 1,86) 0,8242	
Ethnie I								N.A.
weiß	68	68 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,08 (0,72; 1,62) 0,6778	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	2 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	68	68 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,08 (0,72; 1,62) 0,6778	
andere	3	3 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Region								0,6207
USA	65	65 (100,0)	0,13 (0,07; 0,26)	33	33 (100,0)	0,20 (0,07; 0,36)	1,10 (0,72; 1,69) 0,6413	
Frankreich	6	6 (100,0)	0,05 (0,03; 0,72)	4	4 (100,0)	0,21 (0,03; 0,72)	1,37 (0,31; 6,04) 0,6763	
ECOG Performance Status								0,3926
0	61	61 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	30	30 (100,0)	0,25 (0,07; 0,49)	1,18 (0,75; 1,84) 0,4490	
1	9	9 (100,0)	0,20 (0,03; 0,66)	7	7 (100,0)	0,03 (0,03; 0,30)	0,68 (0,24; 1,90) 0,5019	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	0,28 (0,03; 0,85)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	66	66 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,13 (0,75; 1,70) 0,5372	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,5446
III	8	8 (100,0)	0,05 (0,03; 0,33)	8	8 (100,0)	0,30 (0,03; 0,72)	1,37 (0,49; 3,83) 0,5208	
IV	63	63 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	29	29 (100,0)	0,10 (0,03; 0,43)	1,07 (0,69; 1,68) 0,7272	
Behandlungsdauer								0,2056
≤ 1 Monat	17	17 (100,0)	0,16 (0,07; 0,46)	6	6 (100,0)	0,11 (0,03; 1,22)	0,93 (0,36; 2,40) 0,8606	
1 - 3 Monate	25	25 (100,0)	0,13 (0,03; 0,43)	14	14 (100,0)	0,23 (0,03; 0,72)	0,97 (0,50; 1,90) 0,9025	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
3 - 6 Monate	11	11 (100,0)	0,23 (0,03; 0,33)	7	7 (100,0)	0,07 (0,03; 0,30)	0,54 (0,19; 1,56) 0,2715	
6 - 12 Monate	5	5 (100,0)	0,03 (0,03; 0,53)	5	5 (100,0)	0,39 (0,07; 0,49)	1,53 (0,39; 5,96) 0,5064	
> 12 Monate	13	13 (100,0)	0,13 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,72 (0,03; 12,94)	2,23 (0,69; 7,15) 0,1393	
PD-L1 Status I								0,4456
< 1 %	25	25 (100,0)	0,07 (0,03; 0,30)	9	9 (100,0)	0,07 (0,03; 0,72)	0,84 (0,38; 1,84) 0,6497	
≥ 1 %	34	34 (100,0)	0,20 (0,07; 0,43)	19	19 (100,0)	0,36 (0,03; 0,72)	1,16 (0,65; 2,07) 0,5064	
PD-L1 Status II								0,2915
< 5 %	40	40 (100,0)	0,13 (0,03; 0,26)	20	20 (100,0)	0,10 (0,03; 0,49)	0,92 (0,53; 1,61) 0,8330	
≥ 5 %	19	19 (100,0)	0,20 (0,03; 0,72)	8	8 (100,0)	0,57 (0,03; 0,76)	1,35 (0,56; 3,25) 0,4422	
PD-L1 Status III								0,0823*
< 10 %	46	46 (100,0)	0,15 (0,07; 0,30)	22	22 (100,0)	0,07 (0,03; 0,36)	0,83 (0,49; 1,39) 0,5226	
≥ 10 %	13	13 (100,0)	0,20 (0,03; 0,72)	6	6 (100,0)	0,72 (0,03; 12,94)	2,05 (0,71; 5,91) 0,1485	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.                      (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Tabelle 4-15: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	71	57 (80,3)	1,77 (1,38; 2,69)	37	20 (54,1)	3,81 (2,23; 25,26)	2,05 (1,23; 3,42) 0,0050	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,4224
M0 / M1a / M1b	36	28 (77,8)	1,41 (0,72; 5,49)	20	9 (45,0)	25,26 (2,60; 25,26)	2,37 (1,11; 5,07) 0,0223	
M1c	34	28 (82,4)	2,23 (1,51; 2,79)	16	10 (62,5)	3,71 (1,25; N.A.)	1,75 (0,84; 3,64) 0,1305	
Altersgruppe I								0,6344
< 65 Jahre	31	25 (80,6)	1,68 (0,85; 2,83)	13	7 (53,8)	3,71 (1,77; N.A.)	1,98 (0,85; 4,60) 0,1002	
≥ 65 Jahre	40	32 (80,0)	1,77 (1,08; 2,79)	24	13 (54,2)	4,11 (2,14; 25,26)	2,51 (1,28; 4,91) 0,0056	
Altersgruppe II								0,4451
< 65 Jahre	31	25 (80,6)	1,68 (0,85; 2,83)	13	7 (53,8)	3,71 (1,77; N.A.)	1,98 (0,85; 4,60) 0,1002	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	24 (85,7)	1,91 (1,38; 2,79)	19	9 (47,4)	15,61 (2,14; 25,26)	3,17 (1,41; 7,13) 0,0034	
≥ 75 Jahre	12	8 (66,7)	1,77 (0,49; 6,51)	5	4 (80,0)	2,86 (1,22; N.A.)	1,05 (0,30; 3,60) 0,9572	
Altersgruppe III								0,7099
< 65 Jahre	31	25 (80,6)	1,68 (0,85; 2,83)	13	7 (53,8)	3,71 (1,77; N.A.)	1,98 (0,85; 4,60) 0,1002	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	28	24 (85,7)	1,91 (1,38; 2,79)	19	9 (47,4)	15,61 (2,14; 25,26)	3,17 (1,41; 7,13) 0,0034	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	8 (88,9)	0,90 (0,43; 5,49)	5	4 (80,0)	2,86 (1,22; N.A.)	1,74 (0,50; 6,05) 0,3880	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,5162
männlich	48	41 (85,4)	1,64 (0,99; 2,60)	23	13 (56,5)	4,11 (2,23; 25,26)	2,29 (1,22; 4,29) 0,0078	
weiblich	23	16 (69,6)	1,81 (1,38; 19,32)	14	7 (50,0)	3,71 (1,77; N.A.)	1,78 (0,72; 4,38) 0,2065	
Ethnie I								N.A.
weiß	68	55 (80,9)	1,77 (1,38; 2,69)	37	20 (54,1)	3,81 (2,23; 25,26)	2,07 (1,24; 3,47) 0,0046	
afroamerikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	0,76 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	1 (50,0)	N.A. (1,48; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	68	55 (80,9)	1,77 (1,38; 2,69)	37	20 (54,1)	3,81 (2,23; 25,26)	2,07 (1,24; 3,47) 0,0046	
andere	3	2 (66,7)	1,48 (0,76; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,7835
USA	65	53 (81,5)	1,77 (1,38; 2,60)	33	19 (57,6)	3,81 (2,14; 25,26)	2,01 (1,19; 3,41) 0,0080	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Frankreich	6	4 (66,7)	7,75 (0,59; N.A.)	4	1 (25,0)	N.A. (3,71; N.A.)	2,58 (0,27; 24,97) 0,3953	
ECOG Performance Status								0,2939
0	61	51 (83,6)	1,77 (1,41; 2,69)	30	16 (53,3)	4,11 (2,60; 25,26)	2,28 (1,30; 4,01) 0,0033	
1	9	5 (55,6)	1,87 (0,43; N.A.)	7	4 (57,1)	1,77 (0,49; N.A.)	1,23 (0,33; 4,61) 0,7581	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	1,25 (0,46; 2,17)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	66	52 (78,8)	1,81 (1,41; 2,79)	37	20 (54,1)	3,81 (2,23; 25,26)	1,94 (1,15; 3,25) 0,0109	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,8775
III	8	7 (87,5)	0,74 (0,59; 5,16)	8	5 (62,5)	3,71 (1,77; 3,81)	1,94 (0,58; 6,45) 0,3002	
IV	63	50 (79,4)	1,77 (1,41; 2,76)	29	15 (51,7)	15,61 (2,14; 25,26)	2,10 (1,17; 3,74) 0,0108	
Behandlungsdauer								0,4382
≤ 1 Monat	17	13 (76,5)	1,00 (0,49; 1,41)	6	4 (66,7)	1,30 (0,49; N.A.)	1,62 (0,53; 5,00) 0,3947	
1 - 3 Monate	25	22 (88,0)	1,81 (1,38; 2,60)	14	8 (57,1)	2,73 (1,81; N.A.)	2,36 (1,04; 5,36) 0,0327	
3 - 6 Monate	11	11 (100,0)	0,99 (0,23; 2,86)	7	4 (57,1)	4,11 (1,77; N.A.)	5,04 (1,52; 16,70) 0,0044	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
6 - 12 Monate	5	3 (60,0)	6,51 (1,41; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (3,71; N.A.)	3,42 (0,35; 33,03) 0,2578	
> 12 Monate	13	8 (61,5)	14,49 (1,48; N.A.)	5	3 (60,0)	25,26 (0,43; 25,26)	1,08 (0,28; 4,10) 0,9076	
PD-L1 Status I								0,4987
< 1 %	25	22 (88,0)	1,64 (1,02; 2,83)	9	6 (66,7)	4,11 (1,22; 25,26)	2,59 (0,97; 6,92) 0,0483	
≥ 1 %	34	27 (79,4)	1,64 (0,76; 2,69)	19	7 (36,8)	15,61 (2,23; N.A.)	3,13 (1,36; 7,23) 0,0049	
PD-L1 Status II								0,3199
< 5 %	40	34 (85,0)	1,41 (0,85; 2,76)	20	8 (40,0)	25,26 (1,77; 25,26)	3,42 (1,58; 7,43) 0,0009	
≥ 5 %	19	15 (78,9)	2,17 (1,48; 6,14)	8	5 (62,5)	9,23 (1,81; 15,61)	1,80 (0,65; 5,03) 0,2535	
PD-L1 Status III								0,0643*
< 10 %	46	39 (84,8)	1,41 (0,85; 2,27)	22	8 (36,4)	25,26 (3,71; 25,26)	3,82 (1,78; 8,20) 0,0002	
≥ 10 %	13	10 (76,9)	2,17 (1,48; 12,78)	6	5 (83,3)	2,55 (1,81; 15,61)	1,14 (0,38; 3,41) 0,8323	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.                      (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-16: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	71	46 (64,8)	2,60 (1,77; 4,57)	37	16 (43,2)	11,83 (2,86; N.A.)	1,68 (0,95; 2,97) 0,0730	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,9304
M0 / M1a / M1b	36	22 (61,1)	4,04 (1,71; N.A.)	20	7 (35,0)	N.A. (2,23; N.A.)	1,84 (0,79; 4,31) 0,1545	
M1c	34	23 (67,6)	2,20 (1,51; 10,05)	16	8 (50,0)	11,83 (0,99; N.A.)	1,54 (0,68; 3,48) 0,2937	
Altersgruppe I								0,6055
< 65 Jahre	31	20 (64,5)	2,83 (1,68; 5,82)	13	4 (30,8)	N.A. (1,91; N.A.)	2,22 (0,75; 6,52) 0,1394	
≥ 65 Jahre	40	26 (65,0)	2,37 (1,54; 19,32)	24	12 (50,0)	11,83 (2,17; N.A.)	1,45 (0,73; 2,90) 0,2860	
Altersgruppe II								0,1450*
< 65 Jahre	31	20 (64,5)	2,83 (1,68; 5,82)	13	4 (30,8)	N.A. (1,91; N.A.)	2,22 (0,75; 6,52) 0,1394	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	20 (71,4)	2,45 (1,54; 4,40)	19	8 (42,1)	15,61 (2,23; N.A.)	2,04 (0,89; 4,71) 0,0845	
≥ 75 Jahre	12	6 (50,0)	1,77 (0,46; N.A.)	5	4 (80,0)	1,28 (0,39; N.A.)	0,64 (0,18; 2,28) 0,4889	
Altersgruppe III								0,3723
< 65 Jahre	31	20 (64,5)	2,83 (1,68; 5,82)	13	4 (30,8)	N.A. (1,91; N.A.)	2,22 (0,75; 6,52) 0,1394	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	28	20 (71,4)	2,45 (1,54; 4,40)	19	8 (42,1)	15,61 (2,23; N.A.)	2,04 (0,89; 4,71) 0,0845	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	6 (66,7)	1,15 (0,20; N.A.)	5	4 (80,0)	1,28 (0,39; N.A.)	0,98 (0,27; 3,49) 0,9715	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,2076
männlich	48	31 (64,6)	3,02 (2,14; 5,32)	23	12 (52,2)	3,71 (2,17; N.A.)	1,30 (0,67; 2,54) 0,4309	
weiblich	23	15 (65,2)	2,17 (1,41; N.A.)	14	4 (28,6)	11,83 (4,21; 11,83)	2,81 (0,92; 8,61) 0,0586	
Ethnie I								N.A.
weiß	68	44 (64,7)	2,63 (1,77; 4,57)	37	16 (43,2)	11,83 (2,86; N.A.)	1,67 (0,94; 2,97) 0,0772	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	1,71 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	1 (50,0)	N.A. (2,17; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	68	44 (64,7)	2,63 (1,77; 4,57)	37	16 (43,2)	11,83 (2,86; N.A.)	1,67 (0,94; 2,97) 0,0772	
andere	3	2 (66,7)	2,17 (1,71; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,2434
USA	65	41 (63,1)	2,63 (1,77; 5,32)	33	15 (45,5)	11,83 (2,23; N.A.)	1,48 (0,82; 2,69) 0,1895	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Frankreich	6	5 (83,3)	1,58 (0,46; N.A.)	4	1 (25,0)	N.A. (3,71; N.A.)	6,97 (0,78; 62,36) 0,0480	
ECOG Performance Status								0,1806*
0	61	41 (67,2)	2,63 (2,14; 4,57)	30	12 (40,0)	15,61 (2,86; N.A.)	1,97 (1,03; 3,77) 0,0356	
1	9	4 (44,4)	N.A. (0,20; N.A.)	7	4 (57,1)	4,21 (0,72; N.A.)	0,87 (0,22; 3,49) 0,8664	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	1,25 (0,46; 2,20)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	66	41 (62,1)	3,02 (2,17; 5,82)	37	16 (43,2)	11,83 (2,86; N.A.)	1,54 (0,86; 2,75) 0,1445	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,7050
III	8	6 (75,0)	2,60 (0,59; 5,82)	8	4 (50,0)	3,71 (0,39; 4,21)	0,86 (0,21; 3,50) 0,8289	
IV	63	40 (63,5)	2,63 (1,68; 4,57)	29	12 (41,4)	15,61 (2,23; N.A.)	1,75 (0,92; 3,35) 0,0867	
Behandlungsdauer								0,7772
≤ 1 Monat	17	14 (82,4)	1,02 (0,46; 1,41)	6	3 (50,0)	N.A. (0,72; N.A.)	2,57 (0,73; 9,01) 0,1307	
1 - 3 Monate	25	18 (72,0)	2,37 (1,68; 2,83)	14	8 (57,1)	7,34 (1,91; 11,83)	1,80 (0,75; 4,32) 0,1764	
3 - 6 Monate	11	7 (63,6)	4,57 (1,35; N.A.)	7	2 (28,6)	N.A. (0,39; N.A.)	2,48 (0,51; 12,01) 0,2416	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
6 - 12 Monate	5	2 (40,0)	N.A. (4,40; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (3,71; N.A.)	1,86 (0,17; 20,57) 0,6071	
> 12 Monate	13	5 (38,5)	N.A. (3,02; N.A.)	5	2 (40,0)	15,61 (0,43; N.A.)	0,66 (0,12; 3,64) 0,6342	
PD-L1 Status I								0,9881
< 1 %	25	15 (60,0)	3,02 (1,41; N.A.)	9	3 (33,3)	N.A. (0,99; N.A.)	2,24 (0,65; 7,76) 0,1903	
≥ 1 %	34	24 (70,6)	2,37 (1,64; 4,57)	19	8 (42,1)	11,83 (2,23; N.A.)	2,11 (0,94; 4,72) 0,0629	
PD-L1 Status II								0,7972
< 5 %	40	24 (60,0)	3,02 (1,71; 5,32)	20	6 (30,0)	N.A. (2,17; N.A.)	2,38 (0,97; 5,84) 0,0498	
≥ 5 %	19	15 (78,9)	2,20 (1,35; 2,63)	8	5 (62,5)	11,83 (2,23; 15,61)	1,94 (0,69; 5,46) 0,1940	
PD-L1 Status III								0,2441
< 10 %	46	29 (63,0)	2,60 (1,64; 4,57)	22	6 (27,3)	N.A. (4,21; N.A.)	2,90 (1,20; 6,99) 0,0130	
≥ 10 %	13	10 (76,9)	2,20 (1,51; 19,32)	6	5 (83,3)	7,34 (2,23; 15,61)	1,34 (0,44; 4,04) 0,5977	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.                      (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	71	32 (45,1)	5,29 (3,06; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,59 (2,02; 21,51) 0,0003	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,6520
M0 / M1a / M1b	36	16 (44,4)	5,29 (2,69; N.A.)	20	2 (10,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,96 (1,14; 21,59) 0,0178	
M1c	34	15 (44,1)	4,44 (2,76; N.A.)	16	1 (6,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	9,03 (1,19; 68,44) 0,0098	
Altersgruppe I								0,1880*
< 65 Jahre	31	12 (38,7)	N.A. (2,83; N.A.)	13	2 (15,4)	N.A. (1,91; N.A.)	2,78 (0,62; 12,44) 0,1616	
≥ 65 Jahre	40	20 (50,0)	4,04 (2,69; N.A.)	24	1 (4,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	14,71 (1,97; >99,99) 0,0005	
Altersgruppe II								0,9959
< 65 Jahre	31	12 (38,7)	N.A. (2,83; N.A.)	13	2 (15,4)	N.A. (1,91; N.A.)	2,78 (0,62; 12,44) 0,1616	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	14 (50,0)	4,44 (2,37; N.A.)	19	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0007	
≥ 75 Jahre	12	6 (50,0)	2,76 (0,20; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (1,38; N.A.)	3,12 (0,37; 25,99) 0,2669	
Altersgruppe III								0,9197
< 65 Jahre	31	12 (38,7)	N.A. (2,83; N.A.)	13	2 (15,4)	N.A. (1,91; N.A.)	2,78 (0,62; 12,44) 0,1616	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	28	14 (50,0)	4,44 (2,37; N.A.)	19	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0007	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	6 (66,7)	2,69 (0,03; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (1,38; N.A.)	4,67 (0,56; 38,98) 0,1176	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,2657
männlich	48	23 (47,9)	4,57 (2,79; N.A.)	23	1 (4,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	13,25 (1,79; 98,12) 0,0010	
weiblich	23	9 (39,1)	N.A. (1,77; N.A.)	14	2 (14,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,10 (0,67; 14,36) 0,1272	
Ethnie I								N.A.
weiß	68	31 (45,6)	4,57 (2,83; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,75 (2,06; 22,09) 0,0003	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	1,71 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	68	31 (45,6)	4,57 (2,83; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,75 (2,06; 22,09) 0,0003	
andere	3	1 (33,3)	N.A. (1,71; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,9892

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
USA	65	30 (46,2)	4,57 (2,83; N.A.)	33	3 (9,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,89 (1,80; 19,30) 0,0009	
Frankreich	6	2 (33,3)	N.A. (0,03; N.A.)	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,2262	
ECOG Performance Status								0,4361
0	61	28 (45,9)	5,29 (3,06; N.A.)	30	2 (6,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	8,28 (1,97; 34,76) 0,0006	
1	9	3 (33,3)	N.A. (0,20; N.A.)	7	1 (14,3)	N.A. (1,38; N.A.)	2,68 (0,28; 25,93) 0,3769	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	66	31 (47,0)	4,57 (2,83; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,73 (2,06; 22,01) 0,0003	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,9910
III	8	3 (37,5)	5,29 (1,71; N.A.)	8	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0975	
IV	63	29 (46,0)	4,57 (2,83; N.A.)	29	3 (10,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,35 (1,63; 17,57) 0,0019	
Behandlungsdauer								0,8759
≤ 1 Monat	17	10 (58,8)	1,41 (0,95; N.A.)	6	2 (33,3)	N.A. (1,31; N.A.)	2,45 (0,53; 11,21) 0,2370	
1 - 3 Monate	25	14 (56,0)	2,79 (2,43; N.A.)	14	1 (7,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	10,74 (1,41; 81,96) 0,0043	
3 - 6 Monate	11	8 (72,7)	4,57 (3,84; 6,21)	7	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0069	
6 - 12 Monate	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
> 12 Monate	13	0	N.A. (N.A.; N.A.)	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
PD-L1 Status I								0,9907
< 1 %	25	12 (48,0)	3,84 (2,76; N.A.)	9	1 (11,1)	N.A. (1,38; N.A.)	5,72 (0,74; 44,16) 0,0588	
≥ 1 %	34	16 (47,1)	4,57 (2,37; N.A.)	19	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0013	
PD-L1 Status II								0,9908
< 5 %	40	19 (47,5)	4,44 (2,79; N.A.)	20	1 (5,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	11,64 (1,56; 86,96) 0,0024	
≥ 5 %	19	9 (47,4)	6,21 (1,77; N.A.)	8	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0285	
PD-L1 Status III								0,9925
< 10 %	46	23 (50,0)	4,04 (2,76; N.A.)	22	1 (4,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	14,14 (1,91; >99,99) 0,0006	
≥ 10 %	13	5 (38,5)	N.A. (1,77; N.A.)	6	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,1189	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie-abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende  AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis  (1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).								

**Hauptanalyse 2: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**

Tabelle 4-18: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	71	71 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,10 (0,74; 1,65) 0,6197	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,3194
M0 / M1a / M1b	36	36 (100,0)	0,18 (0,07; 0,30)	20	20 (100,0)	0,16 (0,03; 0,49)	0,92 (0,52; 1,60) 0,8039	
M1c	34	34 (100,0)	0,08 (0,03; 0,23)	16	16 (100,0)	0,16 (0,03; 0,72)	1,32 (0,71; 2,43) 0,3737	
Altersgruppe I								0,0691*
< 65 Jahre	31	31 (100,0)	0,13 (0,03; 0,23)	13	13 (100,0)	0,07 (0,03; 0,20)	0,64 (0,32; 1,26) 0,1354	
≥ 65 Jahre	40	40 (100,0)	0,18 (0,07; 0,30)	24	24 (100,0)	0,33 (0,07; 0,72)	1,39 (0,83; 2,33) 0,1859	
Altersgruppe II								0,1954*
< 65 Jahre	31	31 (100,0)	0,13 (0,03; 0,23)	13	13 (100,0)	0,07 (0,03; 0,20)	0,64 (0,32; 1,26) 0,1354	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	28 (100,0)	0,18 (0,07; 0,33)	19	19 (100,0)	0,36 (0,03; 0,72)	1,30 (0,71; 2,36) 0,3597	
≥ 75 Jahre	12	12 (100,0)	0,13 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,30 (0,03; 1,22)	1,46 (0,50; 4,32) 0,5030	
Altersgruppe III								0,2183

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
< 65 Jahre	31	31 (100,0)	0,13 (0,03; 0,23)	13	13 (100,0)	0,07 (0,03; 0,20)	0,64 (0,32; 1,26) 0,1354	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	28 (100,0)	0,18 (0,07; 0,33)	19	19 (100,0)	0,36 (0,03; 0,72)	1,30 (0,71; 2,36) 0,3597	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	9 (100,0)	0,20 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,30 (0,03; 1,22)	1,36 (0,44; 4,26) 0,6283	
≥ 85 Jahre	3	3 (100,0)	0,07 (0,03; 0,66)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,6821
männlich	48	48 (100,0)	0,13 (0,07; 0,26)	23	23 (100,0)	0,23 (0,03; 0,39)	1,18 (0,71; 1,97) 0,4744	
weiblich	23	23 (100,0)	0,13 (0,03; 0,46)	14	14 (100,0)	0,15 (0,03; 0,72)	0,94 (0,48; 1,86) 0,8242	
Ethnie I								N.A.
weiß	68	68 (100,0)	0,15 (0,07; 0,26)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,06 (0,71; 1,60) 0,7343	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	2 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	68	68 (100,0)	0,15 (0,07; 0,26)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,06 (0,71; 1,60) 0,7343	
andere	3	3 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,9446

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
USA	65	65 (100,0)	0,13 (0,07; 0,26)	33	33 (100,0)	0,20 (0,07; 0,36)	1,10 (0,72; 1,69) 0,6413	
Frankreich	6	6 (100,0)	0,05 (0,03; 0,72)	4	4 (100,0)	0,21 (0,03; 0,72)	1,14 (0,26; 4,93) 0,8425	
ECOG Performance Status								0,2930
0	61	61 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	30	30 (100,0)	0,25 (0,07; 0,49)	1,18 (0,75; 1,84) 0,4490	
1	9	9 (100,0)	0,26 (0,03; 0,66)	7	7 (100,0)	0,03 (0,03; 0,30)	0,61 (0,22; 1,73) 0,3760	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	0,28 (0,03; 0,85)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	66	66 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	37	37 (100,0)	0,20 (0,07; 0,39)	1,11 (0,74; 1,67) 0,5919	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,7751
III	8	8 (100,0)	0,16 (0,03; 0,59)	8	8 (100,0)	0,30 (0,03; 0,72)	1,10 (0,40; 3,07) 0,8436	
IV	63	63 (100,0)	0,13 (0,07; 0,23)	29	29 (100,0)	0,10 (0,03; 0,43)	1,07 (0,69; 1,68) 0,7272	
Behandlungsdauer								0,1967*
≤ 1 Monat	17	17 (100,0)	0,16 (0,07; 0,59)	6	6 (100,0)	0,11 (0,03; 1,22)	0,89 (0,34; 2,32) 0,8139	
1 - 3 Monate	25	25 (100,0)	0,13 (0,03; 0,43)	14	14 (100,0)	0,23 (0,03; 0,72)	0,97 (0,50; 1,90) 0,9025	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
3 - 6 Monate	11	11 (100,0)	0,23 (0,03; 0,33)	7	7 (100,0)	0,07 (0,03; 0,30)	0,54 (0,19; 1,56) 0,2715	
6 - 12 Monate	5	5 (100,0)	0,03 (0,03; 0,53)	5	5 (100,0)	0,39 (0,07; 0,49)	1,53 (0,39; 5,96) 0,5064	
> 12 Monate	13	13 (100,0)	0,13 (0,03; 0,43)	5	5 (100,0)	0,72 (0,03; 12,94)	2,23 (0,69; 7,15) 0,1393	
PD-L1 Status I								0,3945
< 1 %	25	25 (100,0)	0,13 (0,03; 0,33)	9	9 (100,0)	0,07 (0,03; 0,72)	0,80 (0,37; 1,77) 0,5806	
≥ 1 %	34	34 (100,0)	0,20 (0,07; 0,43)	19	19 (100,0)	0,36 (0,03; 0,72)	1,16 (0,65; 2,07) 0,5064	
PD-L1 Status II								0,2633
< 5 %	40	40 (100,0)	0,15 (0,03; 0,30)	20	20 (100,0)	0,10 (0,03; 0,49)	0,90 (0,52; 1,56) 0,7514	
≥ 5 %	19	19 (100,0)	0,20 (0,03; 0,72)	8	8 (100,0)	0,57 (0,03; 0,76)	1,35 (0,56; 3,25) 0,4422	
PD-L1 Status III								0,0737*
< 10 %	46	46 (100,0)	0,16 (0,07; 0,30)	22	22 (100,0)	0,07 (0,03; 0,36)	0,80 (0,48; 1,35) 0,4634	
≥ 10 %	13	13 (100,0)	0,20 (0,03; 0,72)	6	6 (100,0)	0,72 (0,03; 12,94)	2,05 (0,71; 5,91) 0,1485	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.                      (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Tabelle 4-19: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	71	58 (81,7)	1,81 (1,41; 2,69)	37	24 (64,9)	4,11 (2,37; 15,61)	1,82 (1,12; 2,93) 0,0134	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,5562
M0 / M1a / M1b	36	29 (80,6)	1,41 (0,72; 5,16)	20	12 (60,0)	7,62 (2,37; 25,26)	1,95 (0,99; 3,85) 0,0508	
M1c	34	28 (82,4)	2,27 (1,51; 2,83)	16	11 (68,8)	3,91 (1,25; N.A.)	1,68 (0,82; 3,43) 0,1531	
Altersgruppe I								0,6849
< 65 Jahre	31	25 (80,6)	1,68 (0,85; 2,83)	13	8 (61,5)	3,71 (1,77; N.A.)	1,84 (0,83; 4,08) 0,1256	
≥ 65 Jahre	40	33 (82,5)	1,94 (1,38; 2,79)	24	16 (66,7)	4,37 (2,14; 15,61)	2,19 (1,18; 4,07) 0,0113	
Altersgruppe II								0,1755*
< 65 Jahre	31	25 (80,6)	1,68 (0,85; 2,83)	13	8 (61,5)	3,71 (1,77; N.A.)	1,84 (0,83; 4,08) 0,1256	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	26 (92,9)	1,79 (1,38; 2,76)	19	11 (57,9)	9,43 (2,14; 25,26)	2,99 (1,42; 6,28) 0,0026	
≥ 75 Jahre	12	7 (58,3)	5,49 (0,49; N.A.)	5	5 (100,0)	2,86 (1,22; 7,62)	0,80 (0,25; 2,55) 0,7075	
Altersgruppe III								0,4652
< 65 Jahre	31	25 (80,6)	1,68 (0,85; 2,83)	13	8 (61,5)	3,71 (1,77; N.A.)	1,84 (0,83; 4,08) 0,1256	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	28	26 (92,9)	1,79 (1,38; 2,76)	19	11 (57,9)	9,43 (2,14; 25,26)	2,99 (1,42; 6,28) 0,0026	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	7 (77,8)	1,43 (0,43; 6,51)	5	5 (100,0)	2,86 (1,22; 7,62)	1,57 (0,45; 5,42) 0,4737	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,8526
männlich	48	40 (83,3)	1,77 (0,99; 2,69)	23	16 (69,6)	4,11 (2,23; 15,61)	1,88 (1,05; 3,37) 0,0320	
weiblich	23	18 (78,3)	1,81 (1,38; 3,25)	14	8 (57,1)	4,04 (1,77; N.A.)	1,85 (0,79; 4,30) 0,1513	
Ethnie I								N.A.
weiß	68	56 (82,4)	1,81 (1,41; 2,69)	37	24 (64,9)	4,11 (2,37; 15,61)	1,84 (1,14; 2,98) 0,0121	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	0,76 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	1 (50,0)	N.A. (1,48; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	68	56 (82,4)	1,81 (1,41; 2,69)	37	24 (64,9)	4,11 (2,37; 15,61)	1,84 (1,14; 2,98) 0,0121	
andere	3	2 (66,7)	1,48 (0,76; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,9205
USA	65	55 (84,6)	1,77 (1,38; 2,60)	33	23 (69,7)	3,81 (2,14; 15,61)	1,82 (1,12; 2,97) 0,0154	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
UE Grad 3-4 Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Frankreich	6	3 (50,0)	14,49 (0,59; N.A.)	4	1 (25,0)	N.A. (3,71; N.A.)	1,81 (0,16; 20,44) 0,6269	
ECOG Performance Status								0,3419
0	61	52 (85,2)	1,77 (1,41; 2,69)	30	19 (63,3)	4,37 (2,86; 25,26)	2,06 (1,21; 3,50) 0,0063	
1	9	6 (66,7)	1,46 (0,43; N.A.)	7	5 (71,4)	1,77 (0,49; N.A.)	1,12 (0,34; 3,69) 0,8488	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	1,25 (0,46; 2,17)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	66	53 (80,3)	1,94 (1,41; 2,79)	37	24 (64,9)	4,11 (2,37; 15,61)	1,72 (1,06; 2,79) 0,0273	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,8594
III	8	7 (87,5)	0,74 (0,59; 5,16)	8	6 (75,0)	3,15 (1,77; N.A.)	1,96 (0,64; 5,98) 0,2516	
IV	63	51 (81,0)	1,94 (1,41; 2,79)	29	18 (62,1)	7,62 (2,14; 25,26)	1,85 (1,07; 3,18) 0,0246	
Behandlungsdauer								0,5818
≤ 1 Monat	17	14 (82,4)	1,00 (0,49; 1,41)	6	5 (83,3)	1,30 (0,49; N.A.)	1,59 (0,56; 4,51) 0,3772	
1 - 3 Monate	25	22 (88,0)	2,17 (1,51; 2,60)	14	9 (64,3)	2,73 (1,81; N.A.)	2,23 (1,01; 4,95) 0,0442	
3 - 6 Monate	11	11 (100,0)	0,99 (0,23; 2,86)	7	5 (71,4)	4,11 (1,77; N.A.)	5,04 (1,52; 16,70) 0,0044	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
6 - 12 Monate	5	3 (60,0)	6,51 (1,41; N.A.)	5	2 (40,0)	N.A. (3,71; N.A.)	1,92 (0,32; 11,65) 0,4713	
> 12 Monate	13	8 (61,5)	14,49 (1,48; N.A.)	5	3 (60,0)	25,26 (0,43; 25,26)	1,11 (0,29; 4,24) 0,8726	
PD-L1 Status I								0,7833
< 1 %	25	22 (88,0)	1,64 (1,02; 2,83)	9	6 (66,7)	4,11 (1,22; 25,26)	2,56 (0,96; 6,80) 0,0513	
≥ 1 %	34	28 (82,4)	1,64 (0,76; 2,69)	19	10 (52,6)	9,43 (2,23; N.A.)	2,42 (1,17; 5,03) 0,0142	
PD-L1 Status II								0,4786
< 5 %	40	35 (87,5)	1,41 (0,85; 2,76)	20	11 (55,0)	9,43 (1,77; 25,26)	2,79 (1,40; 5,53) 0,0023	
≥ 5 %	19	15 (78,9)	2,20 (1,48; 6,14)	8	5 (62,5)	9,23 (1,81; N.A.)	1,74 (0,62; 4,84) 0,2857	
PD-L1 Status III								0,1050*
< 10 %	46	40 (87,0)	1,41 (0,85; 2,27)	22	11 (50,0)	9,43 (2,37; 25,26)	3,10 (1,58; 6,08) 0,0006	
≥ 10 %	13	10 (76,9)	2,43 (1,48; 12,78)	6	5 (83,3)	2,55 (1,81; N.A.)	1,10 (0,37; 3,30) 0,8748	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.                      (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-20: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	71	48 (67,6)	2,60 (1,77; 4,40)	37	21 (56,8)	7,62 (2,86; N.A.)	1,41 (0,84; 2,37) 0,1871	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,5570
M0 / M1a / M1b	36	22 (61,1)	4,04 (1,71; N.A.)	20	11 (55,0)	4,90 (2,17; N.A.)	1,29 (0,63; 2,66) 0,4897	
M1c	34	25 (73,5)	2,20 (1,51; 4,40)	16	9 (56,3)	11,83 (0,99; N.A.)	1,58 (0,73; 3,43) 0,2385	
Altersgruppe I								0,4115
< 65 Jahre	31	21 (67,7)	2,83 (1,64; 10,05)	13	5 (38,5)	N.A. (2,10; N.A.)	2,11 (0,79; 5,63) 0,1261	
≥ 65 Jahre	40	27 (67,5)	2,53 (1,64; 4,04)	24	16 (66,7)	4,37 (2,17; 15,61)	1,22 (0,65; 2,28) 0,5309	
Altersgruppe II								0,0732*
< 65 Jahre	31	21 (67,7)	2,83 (1,64; 10,05)	13	5 (38,5)	N.A. (2,10; N.A.)	2,11 (0,79; 5,63) 0,1261	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	21 (75,0)	2,53 (1,54; 4,04)	19	11 (57,9)	11,83 (2,23; N.A.)	1,76 (0,83; 3,70) 0,1308	
≥ 75 Jahre	12	6 (50,0)	N.A. (0,46; N.A.)	5	5 (100,0)	1,28 (0,39; 7,62)	0,48 (0,15; 1,59) 0,2214	
Altersgruppe III								0,2439
< 65 Jahre	31	21 (67,7)	2,83 (1,64; 10,05)	13	5 (38,5)	N.A. (2,10; N.A.)	2,11 (0,79; 5,63) 0,1261	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	28	21 (75,0)	2,53 (1,54; 4,04)	19	11 (57,9)	11,83 (2,23; N.A.)	1,76 (0,83; 3,70) 0,1308	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	6 (66,7)	1,15 (0,20; N.A.)	5	5 (100,0)	1,28 (0,39; 7,62)	0,74 (0,22; 2,44) 0,6143	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,1096*
männlich	48	31 (64,6)	3,02 (2,14; 5,82)	23	15 (65,2)	3,71 (2,10; N.A.)	1,05 (0,56; 1,94) 0,8826	
weiblich	23	17 (73,9)	2,17 (1,41; 3,61)	14	6 (42,9)	11,83 (4,21; 11,83)	2,55 (0,98; 6,61) 0,0469	
Ethnie I								N.A.
weiß	68	46 (67,6)	2,63 (1,77; 4,40)	37	21 (56,8)	7,62 (2,86; N.A.)	1,41 (0,84; 2,38) 0,1900	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	1,71 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	1 (50,0)	N.A. (2,17; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	68	46 (67,6)	2,63 (1,77; 4,40)	37	21 (56,8)	7,62 (2,86; N.A.)	1,41 (0,84; 2,38) 0,1900	
andere	3	2 (66,7)	2,17 (1,71; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,4805
USA	65	44 (67,7)	2,63 (1,77; 4,57)	33	19 (57,6)	7,62 (2,23; N.A.)	1,32 (0,77; 2,26) 0,3179	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Frankreich	6	4 (66,7)	2,14 (0,46; N.A.)	4	2 (50,0)	N.A. (3,71; N.A.)	3,44 (0,58; 20,31) 0,1524	
ECOG Performance Status								0,1391*
0	61	43 (70,5)	2,63 (2,14; 4,40)	30	16 (53,3)	11,83 (3,71; N.A.)	1,66 (0,93; 2,96) 0,0811	
1	9	4 (44,4)	N.A. (0,20; N.A.)	7	5 (71,4)	2,10 (0,72; N.A.)	0,65 (0,17; 2,42) 0,5295	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	4 (100,0)	1,25 (0,46; 2,20)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	66	43 (65,2)	3,02 (2,17; 5,32)	37	21 (56,8)	7,62 (2,86; N.A.)	1,30 (0,77; 2,20) 0,3247	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,5171
III	8	6 (75,0)	2,60 (1,15; 5,82)	8	6 (75,0)	3,96 (0,39; N.A.)	0,82 (0,24; 2,74) 0,7420	
IV	63	42 (66,7)	2,63 (1,68; 4,40)	29	15 (51,7)	11,83 (2,23; N.A.)	1,54 (0,85; 2,79) 0,1513	
Behandlungsdauer								0,8136
≤ 1 Monat	17	14 (82,4)	1,15 (0,46; 1,41)	6	4 (66,7)	1,69 (0,72; N.A.)	2,11 (0,67; 6,63) 0,1997	
1 - 3 Monate	25	20 (80,0)	2,37 (1,68; 2,83)	14	11 (78,6)	3,45 (1,91; 11,83)	1,61 (0,74; 3,48) 0,2153	
3 - 6 Monate	11	7 (63,6)	4,57 (1,35; N.A.)	7	3 (42,9)	7,62 (0,39; N.A.)	1,79 (0,46; 7,02) 0,3944	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
6 - 12 Monate	5	2 (40,0)	N.A. (4,40; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (3,71; N.A.)	1,86 (0,17; 20,57) 0,6071	
> 12 Monate	13	5 (38,5)	N.A. (3,02; N.A.)	5	2 (40,0)	N.A. (0,43; N.A.)	0,74 (0,14; 4,06) 0,7287	
PD-L1 Status I								0,9351
< 1 %	25	15 (60,0)	3,61 (1,41; N.A.)	9	4 (44,4)	N.A. (0,99; N.A.)	1,70 (0,56; 5,14) 0,3398	
≥ 1 %	34	26 (76,5)	2,28 (1,54; 4,04)	19	11 (57,9)	11,83 (2,23; N.A.)	1,74 (0,86; 3,55) 0,1200	
PD-L1 Status II								0,8557
< 5 %	40	26 (65,0)	3,02 (1,71; 5,32)	20	9 (45,0)	N.A. (2,10; N.A.)	1,85 (0,86; 3,96) 0,1072	
≥ 5 %	19	15 (78,9)	2,20 (1,35; 10,05)	8	6 (75,0)	7,93 (2,23; N.A.)	1,57 (0,60; 4,11) 0,3481	
PD-L1 Status III								0,4726
< 10 %	46	31 (67,4)	2,60 (1,64; 4,40)	22	10 (45,5)	N.A. (2,17; N.A.)	2,01 (0,98; 4,11) 0,0509	
≥ 10 %	13	10 (76,9)	2,20 (1,51; 19,32)	6	5 (83,3)	7,34 (2,23; N.A.)	1,27 (0,42; 3,83) 0,6536	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.                      (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-21: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-069 (Fragestellung E2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
Alle Patienten	71	32 (45,1)	5,29 (3,06; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,59 (2,02; 21,51) 0,0003	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,6520
M0 / M1a / M1b	36	16 (44,4)	5,29 (2,69; N.A.)	20	2 (10,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,96 (1,14; 21,59) 0,0178	
M1c	34	15 (44,1)	4,44 (2,76; N.A.)	16	1 (6,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	9,03 (1,19; 68,44) 0,0098	
Altersgruppe I								0,1880*
< 65 Jahre	31	12 (38,7)	N.A. (2,83; N.A.)	13	2 (15,4)	N.A. (1,91; N.A.)	2,78 (0,62; 12,44) 0,1616	
≥ 65 Jahre	40	20 (50,0)	4,04 (2,69; N.A.)	24	1 (4,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	14,71 (1,97; >99,99) 0,0005	
Altersgruppe II								0,9959
< 65 Jahre	31	12 (38,7)	N.A. (2,83; N.A.)	13	2 (15,4)	N.A. (1,91; N.A.)	2,78 (0,62; 12,44) 0,1616	
≥ 65 - < 75 Jahre	28	14 (50,0)	4,44 (2,37; N.A.)	19	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0007	
≥ 75 Jahre	12	6 (50,0)	2,76 (0,20; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (1,38; N.A.)	3,12 (0,37; 25,99) 0,2669	
Altersgruppe III								0,9197
< 65 Jahre	31	12 (38,7)	N.A. (2,83; N.A.)	13	2 (15,4)	N.A. (1,91; N.A.)	2,78 (0,62; 12,44) 0,1616	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
≥ 65 - < 75 Jahre	28	14 (50,0)	4,44 (2,37; N.A.)	19	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0007	
≥ 75 - < 85 Jahre	9	6 (66,7)	2,69 (0,03; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (1,38; N.A.)	4,67 (0,56; 38,98) 0,1176	
≥ 85 Jahre	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,2657
männlich	48	23 (47,9)	4,57 (2,79; N.A.)	23	1 (4,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	13,25 (1,79; 98,12) 0,0010	
weiblich	23	9 (39,1)	N.A. (1,77; N.A.)	14	2 (14,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,10 (0,67; 14,36) 0,1272	
Ethnie I								N.A.
weiß	68	31 (45,6)	4,57 (2,83; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,75 (2,06; 22,09) 0,0003	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	1	1 (100,0)	1,71 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	2	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Ethnie II								N.A.
weiß	68	31 (45,6)	4,57 (2,83; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,75 (2,06; 22,09) 0,0003	
andere	3	1 (33,3)	N.A. (1,71; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region								0,9892

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
USA	65	30 (46,2)	4,57 (2,83; N.A.)	33	3 (9,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,89 (1,80; 19,30) 0,0009	
Frankreich	6	2 (33,3)	N.A. (0,03; N.A.)	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,2262	
ECOG Performance Status								0,4361
0	61	28 (45,9)	5,29 (3,06; N.A.)	30	2 (6,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	8,28 (1,97; 34,76) 0,0006	
1	9	3 (33,3)	N.A. (0,20; N.A.)	7	1 (14,3)	N.A. (1,38; N.A.)	2,68 (0,28; 25,93) 0,3769	
Hirnmetastasen								N.A.
ja	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nein	66	31 (47,0)	4,57 (2,83; N.A.)	37	3 (8,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,73 (2,06; 22,01) 0,0003	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,9910
III	8	3 (37,5)	5,29 (1,71; N.A.)	8	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0975	
IV	63	29 (46,0)	4,57 (2,83; N.A.)	29	3 (10,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,35 (1,63; 17,57) 0,0019	
Behandlungsdauer								0,8759
≤ 1 Monat	17	10 (58,8)	1,41 (0,95; N.A.)	6	2 (33,3)	N.A. (1,31; N.A.)	2,45 (0,53; 11,21) 0,2370	
1 - 3 Monate	25	14 (56,0)	2,79 (2,43; N.A.)	14	1 (7,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	10,74 (1,41; 81,96) 0,0043	
3 - 6 Monate	11	8 (72,7)	4,57 (3,84; 6,21)	7	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0069	
6 - 12 Monate	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
> 12 Monate	13	0	N.A. (N.A.; N.A.)	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
PD-L1 Status I								0,9907
< 1 %	25	12 (48,0)	3,84 (2,76; N.A.)	9	1 (11,1)	N.A. (1,38; N.A.)	5,72 (0,74; 44,16) 0,0588	
≥ 1 %	34	16 (47,1)	4,57 (2,37; N.A.)	19	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0013	
PD-L1 Status II								0,9908
< 5 %	40	19 (47,5)	4,44 (2,79; N.A.)	20	1 (5,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	11,64 (1,56; 86,96) 0,0024	
≥ 5 %	19	9 (47,4)	6,21 (1,77; N.A.)	8	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0285	
PD-L1 Status III								0,9925
< 10 %	46	23 (50,0)	4,04 (2,76; N.A.)	22	1 (4,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	14,14 (1,91; >99,99) 0,0006	
≥ 10 %	13	5 (38,5)	N.A. (1,77; N.A.)	6	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,1189	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+Ipi			Ipi			Nivo+Ipi vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3) (4)</sup>
<p>UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.                      (4) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								