

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 7. Dezember 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	18
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	18
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
2.4	Therapiekosten.....	19
3.	Bürokratiekosten	22
4.	Verfahrensablauf	22

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 folgenden 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination erstmalig am 7. Juni 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. Dezember 2016 wurde eine Befristung bis zum 15. Juni 2017 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 14. Juni 2017 beim G-BA fristgerecht ein Dossier für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Begründung zur Befristung im Beschluss des G-BA vom 15. Dezember 2016 bezogen sich ausschließlich auf Teilpopulation 1b) „Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“. Nur diese Patientengruppe ist Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab 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 getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) gemäß Fachinformation (Stand: 19. Oktober 2017)

„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) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

Anmerkungen:

Der vorliegende Beschluss vom 7. Dezember 2017 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Über die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im gesamten Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 11. Mai 2016 hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 entschieden. Dabei wurden die Feststellungen zum Zusatznutzen für die oben genannte Teilpopulation (Teilpopulation „1b“ im Beschluss vom 15. Dezember 2016) in ihrer Geltungsdauer zeitlich befristet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

- Nivolumab oder Pembrolizumab

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 dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10. Juli 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

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

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

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

zu 1. Neben Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet (fortgeschrittenes Melanom, BRAF-V600-wildtyp) Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Dacarbazin, Ipilimumab (als Monotherapie), Lomustin, Nivolumab (als Monotherapie), Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec.

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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. 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:

- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016
- Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014

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.

Die immuntherapeutischen Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Talimogen laherparepvec sowie die Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin sind unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen.

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-Mutation-negativem 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.

Der G-BA leitete für den Wirkstoff Nivolumab gegenüber Dacarbazin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab (Beschluss vom 7. Januar 2016). Durch Nivolumab wurde das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten moderat verlängert und schwerwiegende sowie schwere unerwünschte Ereignisse in einem bedeutsamen Ausmaß vermieden.

Mit Pembrolizumab steht eine weitere immuntherapeutische Behandlungsoption zur Verfügung. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 4. Februar 2016), da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender und schwerer unerwünschter Ereignisse erreicht wurde.

Nach der Zulassung zahlreicher wirksamer Behandlungsalternativen, sind die Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin in der praktischen klinischen Versorgung, insbesondere zur Primärtherapie des fortgeschrittenen Melanoms, nicht mehr von Relevanz. Ein Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec ist nicht belegt (Beschluss vom 15. Dezember 2016).

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin und Talimogen laherparepvec im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

In der Gesamtschau hat der G-BA deshalb auf Basis des allgemeinen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und der im Anwendungsgebiet durchgeführten Nutzenbewertungen, die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor bestimmt.

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:

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

Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom ist für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab nicht belegt.

Begründung:

Ausgehend von den Beratungen im Unterausschuss Arzneimittel unter Berücksichtigung aller im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, insbesondere vom pharmazeutischen Unternehmer, eingereichten Unterlagen und Stellungnahmen ist der G-BA zu der Schlussfolgerung gelangt, dass die im Wege der Auswertung dieser Datenlage ermittelten Ergebnisse für sich genommen die Feststellung rechtfertigen, dass für die Patientengruppe „Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab (Monotherapie) besteht.

Demzufolge wäre der Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und

des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als geringer einzustufen als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dem liegen folgende Erwägungen zugrunde:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, dreiarmligen Parallelgruppenstudie CA209-067 eingereicht.

Relevant für die vorliegende Bewertung sind der Nivolumab/Ipilimumab-Arm und der Nivolumab-Arm der genannten Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom (Stadium III oder IV gemäß AJCC²), einem bekannten BRAF-V600-Mutationsstatus und gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS³ 0 oder 1). Insgesamt wurden 316 Patienten in den Nivolumab-Arm und 314 Patienten in den Nivolumab/Ipilimumab-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren PD-L1⁴-Status, BRAF-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad.

Es wurden Auswertungen zur Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor präsentiert. Der pharmazeutische Unternehmer zeigt für alle Endpunkte, dass keine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem BRAF-V600-Mutationsstatus und der Behandlung vorliegt und zieht zur Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation mit BRAF-V600-wildtyp die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran.

Diesem Vorgehen folgt der G-BA nicht. Einerseits kann aus einem nicht signifikanten Interaktionstest nicht auf die Gleichheit der Teilpopulationen geschlossen werden, andererseits stellt Nivolumab für die Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar (siehe Erstbeschluss vom 15. Dezember 2016). Der Zusatznutzen von Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist gegenüber einer Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib oder Dabrafenib und Trametinib bisher nicht belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde keine direkt vergleichende Evidenz zur Beantwortung dieser Fragestellung vorgelegt. Die optimale Therapiesequenz dieser beiden Behandlungsansätze bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist unklar.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden deshalb die Auswertungen zur Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, die entweder eine Kombinationstherapie aus Nivolumab/Ipilimumab (N = 213) oder eine Nivolumab-Monotherapie (N = 216) erhalten haben, herangezogen.

Die Behandlung der Patienten entsprach jeweils den Vorgaben der Fachinformation. In einer 12-wöchigen Induktionsphase erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe der Studie alle 3 Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab. Die Vergleichsgruppe erhielt alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Studie waren keine Dosisänderungen erlaubt. Die Studienteilnehmer wurden bis zur Progression oder dem Auftreten nicht akzeptabler anhaltender Toxizitäten behandelt. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht erlaubt. Bei dem Auftreten einer Progression und dem Ende der Studienbehandlung wurden die Patienten entblindet.

Bezüglich der Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen. Im Nivolumab/Ipilimumab-Arm erhielten 27% der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie. Für diese Patienten war Dacarbazin mit 9% die häufigste Folgebehandlung, etwa 6% der Studienteilnehmer wurden erneut mit Ipilimumab therapiert. Im Nivolumab-Arm erhielten 39% der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei Ipilimumab mit 26,9% die häufigste Folgetherapie darstellte.

² American Joint Committee on Cancer

³ Eastern Cooperative Oncology Performance Status

⁴ Programmed-Death-Ligand-1

Der pharmazeutische Unternehmer interpretiert die Folgetherapie mit Ipilimumab nach Progression unter einer Nivolumab-Monotherapie als Behandlungswechsel auf die Kombinationstherapie. Nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers führen die unausgeglichene Anteile an Patienten mit Ipilimumab-Folgetherapie daher zu einer Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie für die Endpunkte zur Mortalität und Nebenwirkungen.

Diese Einschätzung wird vom G-BA nicht geteilt. Der Einsatz von Ipilimumab ist als Folgetherapie innerhalb eines Behandlungsregimes und nicht als ein Behandlungswechsel zur Kombinationstherapie zu bewerten. Zudem ist der Unterschied (ca. 21%) zwischen den Behandlungsarmen zu gering, um von einer relevanten Ergebnisverzerrung auszugehen.

Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Die Nutzenbewertung des G-BA basiert auf der präspezifizierten finalen Analyse zum Gesamtüberleben nach mindestens 28 Monaten Beobachtungsdauer. Zusätzlich wurden die im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus dem aktuellen Datenschnitt nach 36 Monaten Beobachtungsdauer berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Studie CA209-067: Ipilimumab plus Nivolumab vs. Nivolumab ^a

Endpunkt	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
28-Monats-DS	213	n.e. [27,60; n.e.] 96 (45,1)	216	n.e. [23,46; n.e.] 103 (47,7)	0,94 [0,71; 1,24] 0,640
36-Monats-DS ^b	213	39,06 [27,60; n.e.] 104 (48,8)	216	34,37 [23,46; n.e.] 115 (53,2)	0,90 [0,69; 1,18] 0,442
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
28-Monats-DS ^c	213	11,24 [8,41; 22,18] 113 (53,1)	216	7,13 [4,21; 13,86] 129 (59,7)	0,83 [0,64; 1,07] 0,148
36-Monats-DS ^b	213	11,17 [8,34; 20,04] 122 (57,3)	216	7,89 [4,21; 14,29] 132 (61,1)	0,86 [0,67; 1,10] 0,243

Endpunkt	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab			Kontrollgruppe Nivolumab			Intervention vs. Kontrolle
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^e MW (SE)	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^e MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Morbidität							
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) ^f							
Fatigue	161	24,9 (22,2)	11,8 (1,6)	188	22,8 (21,4)	5,9 (1,4)	5,9 [2,3; 9,5] 0,001 0,34 [0,13; 0,56]
Übelkeit und Erbrechen	161	4,0 (9,8)	4,5 (1,0)	188	4,7 (11,6)	0,3 (0,9)	4,2 [1,6; 6,8] 0,002 0,34 [0,12; 0,55]
Schmerz	161	20,8 (24,9)	3,7 (1,7)	188	18,6 (23,3)	1,8 (1,5)	1,9 [-1,8; 5,6] 0,319
Dyspnoe	161	13,5 (22,8)	7,2 (1,3)	188	13,8 (23,3)	2,4 (1,2)	4,8 [1,7; 7,9] 0,003 0,32 [0,11; 0,54]
Schlaf- losigkeit	161	23,8 (24,6)	-1,2 (1,5)	188	22,2 (23,9)	-3,8 (1,4)	2,6 [-1,0; 6,1] 0,159
Appetit- minderung	161	13,7 (23,1)	7,3 (1,6)	188	10,6 (21,6)	-0,1 (1,5)	7,4 [3,5; 11,3] < 0,001 0,40 [0,19; 0,61]
Obstipation	161	10,4 (19,8)	2,3 (1,3)	188	9,4 (21,0)	-0,3 (1,2)	2,6 [-0,3; 5,6] 0,081
Diarrhoe	161	5,4 (14,9)	4,1 (0,9)	188	3,7 (10,5)	-1,2 (0,8)	5,3 [3,2; 7,5] < 0,001 0,52 [0,31; 0,74]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	161	73,2 (19,7)	-4,6 (1,2)	187	75,0 (18,9)	-1,0 (1,1)	-3,6 [-6,5; -0,7] 0,015 -0,26 [-0,47; -0,05]

Endpunkt	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab			Kontrollgruppe Nivolumab			Intervention vs. Kontrolle
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^e MW (SE)	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^e MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) ^g							
Globaler Gesundheits- status	161	69,5 (22,5)	-7,7 (1,3)	188	75,0 (19,3)	-3,5 (1,2)	-4,2 [-7,3; -1,2] 0,006 -0,29 [-0,50; -0,08]
Körperliche Funktion	161	83,8 (20,6)	-8,0 (1,3)	188	86,7 (18,6)	-4,2 (1,2)	-3,9 [-6,7; -1,1] 0,006 -0,29 [-0,50; -0,08]
Rollenfunktion	161	83,2 (24,9)	-13,3 (1,9)	188	83,8 (24,0)	-6,6 (1,7)	-6,7 [-10,9; -2,5] 0,002 -0,33 [-0,55; -0,12]
Emotionale Funktion	161	74,6 (19,1)	1,6 (1,2)	188	79,3 (18,1)	4,5 (1,1)	-2,9 [-5,6; -0,2] 0,034 -0,23 [-0,44; -0,02]
Kognitive Funktion	161	89,4 (15,2)	-5,4 (1,1)	188	91,6 (14,1)	-3,4 (1,0)	-2,0 [-4,3; 0,3] 0,095
Soziale Funktion	161	82,9 (22,7)	-5,4 (1,5)	188	84,0 (22,7)	-1,7 (1,4)	-3,7 [-7,2; -0,2] 0,039 -0,22 [-0,43; -0,01]

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab plus Ipilimumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Nebenwirkungen					
Unerwünschtes Ereignis (UE) - Zeit bis zum Auftreten ^{a, h}					
UE	212	0,23 [0,16; 0,30] 210 (99,1)	215	0,36 [0,26; 0,46] 212 (98,6)	-
SUE	212	2,10 [1,74; 2,60] 157 (74,1)	215	21,52 [16,76; n.e.] 89 (41,4)	2,93 [2,24; 3,82] < 0,001 19,42 Monate
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)	212	1,97 [1,64; 2,50] 167 (78,8)	215	10,61 [7,43; 17,94] 119 (55,3)	2,36 [1,86; 2,99] < 0,001 8,64 Monate
Therapieabbruch wegen UE	212	15,05 [7,06; n.e.] 93 (43,9)	215	n. e. [n.e; n.e] 29 (13,5)	RR: 3,25 [2,24; 4,71] < 0,001

Endpunkt SOC ⁱ - PT ⁱ	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
	212		215	
Nebenwirkungen				
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 - 4) die bei ≥ 4 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten ^j				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Ermüdung)	153	25 (11,8)	114	9 (4,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Kolitis)	153	47 (22,2)	114	30 (14,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	153	16 (7,5)	114	4 (1,9)
Untersuchungen (z.B. Lipase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht)	153	70 (33,0)	114	22 (10,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	153	20 (9,4)	114	11 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	153	25 (11,8)	114	6 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	153	12 (5,7)	114	13 (6,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	153	22 (10,4)	114	9 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	153	12 (5,7)	114	10 (4,7)
Endokrine Erkrankungen	153	15 (7,1)	114	4 (1,9)
Gefäßerkrankungen	153	10 (4,7)	114	9 (4,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	153	5 (2,4)	114	10 (4,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (z.B. Progression eines malignen Neoplasmas)	153	8 (3,8)	114	28 (13,0)

Verweise:

a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A17-27)

b: Daten aus: Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

c: Daten aus: Dossier Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Melanom) Modul 4E vom 14. Juni 2017

d: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren

e: MMRM-Auswertung mit Daten bis zu Woche 151

f: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention

g: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention

h: Erhebung erfolgte bis 100 Tage nach Behandlungsende (bei Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende) und ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen

i: MedDRA Version: 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

j: 28-Monats-DS, UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Mortalität*Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wurde das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Das Gesamtüberleben war co-primärer Endpunkt der Studie CA209-067.

Die Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen fand auf Basis von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode statt.

	BRAF-V600-wildtyp	Gesamtpopulation
28-Monats-DS	HR: 0,94 [0,71; 1,24]; p = 0,640	HR: 0,89 [0,70; 1,13]; p = 0,337
36-Monats-DS	HR: 0,90 [0,69; 1,18]; p = 0,442	HR: 0,86 (0,68; 1,08); p = 0,189

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich weder für den 28-Monats-Datenschnitt noch für den 36-Monats-Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die ergänzend dargestellten und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigen keine signifikanten Unterschiede zum Zeitpunkt der beiden Datenschnitten.

PD-L1-Status

In Leitlinien und im EPAR⁵ wird der Stellenwert der Behandlung mit Nivolumab/Ipilimumab bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression diskutiert. Im Studienprotokoll definierte der pharmazeutische Unternehmer einen PD-L1-Expressionsstatus von < 5% (Expression auf den Tumorzellmembranen) als PD-L1-negativ. Die Randomisierung wurde mittels des PD-L1-Expressionsstatus ≥ 5% (positiv) versus < 5% (negativ) stratifiziert. Eine entsprechende

⁵ European Public Assessment Report der EMA

Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben stellte der pharmazeutischen Unternehmer für den 28-Monats-Datenschnitt im Dossier dar. Diese Subgruppenanalyse war im Studienprotokoll präspezifiziert. Für das Gesamtüberleben zeigt sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus, weder in der BRAF-V600-wildtyp-Teilpopulation ($p = 0,403$) noch in der Gesamtpopulation ($p = 0,490$). Für den 36-Monats-Datenschnitt sind in der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Subgruppenanalysen für das Merkmal „PD-L1-Expressions-Status“ dargestellt.

Fazit Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde auf Basis der vorliegenden Daten kein Zusatznutzen von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab nachgewiesen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignete. Patienten, die ohne dokumentierte Progression verstarben, wurden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress hatten und nicht starben, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Das PFS wurde in der Studie CA209-067 als co-primärer Endpunkt erhoben.

Die Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen fand auf Basis von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode statt.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich weder für den 28-Monats-Datenschnitt noch für den 36-Monats-Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in der vorliegenden Studie mittels der Symptomskalen des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfasst. Die Erhebung der Symptome unter der Therapie erfolgte zu Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie gegebenenfalls im Anschluss zum Zeitpunkt von zwei Nachbeobachtungsterminen.

Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Nivolumab mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber dem Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung, ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse dargestellt.

Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. Bis zu Woche 151 erhobene Daten gingen in die Auswertung ein.

Für die Skalen Schmerz, Schlaflosigkeit und Obstipation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung und Diarrhoe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95%-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nur bei der Skala Diarrhoe vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit wird nur der Effekt für die Skala Diarrhoe als relevant angesehen.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst. Die Erhebung unter der Therapie erfolgte zu Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen sowie gegebenenfalls im Anschluss zum Zeitpunkt von zwei Nachbeobachtungsterminen sowie den Überlebensvisiten.

Die Änderung des Gesundheitszustandes über den Beobachtungszeitraum wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Nivolumab mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung, ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Zusätzlich zu den mittleren Differenzen wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse dargestellt.

Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. Bis zu Woche 151 erhobene Daten gingen in die Auswertung ein.

Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95%-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Fazit Morbidität

Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse zur Symptomskala Diarrhoe des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 ist ein geringerer Nutzen von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab in der Endpunktekategorie Morbidität festzustellen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-067 mittels der Funktionsskalen des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfasst. Die Erhebung unter der Therapie erfolgte zu Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie gegebenenfalls im Anschluss zum Zeitpunkt von zwei Nachbeobachtungsterminen.

Die Änderung der Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Nivolumab mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber dem Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung, ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse dargestellt.

Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. Bis zu Woche 151 erhobene Daten gingen in die Auswertung ein.

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95%-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch für keine dieser Skalen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich für keine der Skalen ein relevanter Effekt ableiten. Die Skala zur kognitiven Funktion zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist auf Basis der verfügbaren Daten kein Zusatznutzen von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab abzuleiten.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden Auswertungen ohne Ereignisse, die auf einer Progression der Grunderkrankungen beruhen, herangezogen. Die Nachbeobachtung erfolgte für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) bis 100 Tage und für Abbruch wegen UE bis 30 nach Behandlungsende. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen beziehungsweise 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkte SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab (HR: 2,93 [2,24; 3,82]; $p < 0,001$). Unter Nivolumab trat ein SUE im Median 19,4 Monate später auf als unter Nivolumab/Ipilimumab.

Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab (HR: 2,36 [1,86; 2,99]; $p < 0,001$). Unter Nivolumab traten schwere UE (CTCAE Grad 3-4) im Median 8,6 Monate später auf als unter Nivolumab/Ipilimumab.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu einer Monotherapie mit Nivolumab (RR: 3,25 [2,24; 4,71]; $p < 0,001$). Deutlich mehr Studienteilnehmer brachen eine Therapie Nivolumab/Ipilimumab ab.

Spezifische UE

Für spezifische UE lagen keine verwertbaren Daten vor. Die vorgelegte Auswahl basiert allein auf den Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UE und ist deshalb nicht geeignet, diesen Endpunkt adäquat abzubilden.

Fazit Nebenwirkungen

Auf Basis der negativen Ergebnisse zu SUEs, schweren UE (CTCAE Grad 3-4) und Therapieabbrüchen wegen UE ist ein geringerer Nutzen von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen festzustellen.

Gesamtbewertung

1. Bewertung der im Verfahren der Nutzenbewertung eingereichten Unterlagen und Stellungnahmen

Die vorliegende Nutzenbewertung des G-BA basiert auf dem finalen Datenschnitt der Studie CA209-067 mit mindestens 28 Monaten Beobachtungsdauer. Zusätzlich wurden die im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einem weiteren Datenschnitt mit mindestens 36 Monaten Beobachtungsdauer berücksichtigt.

In der Gesamtbetrachtung aller im Nutzenbewertungsverfahren, insbesondere vom pharmazeutischen Unternehmer, verfügbar gemachten Daten ergeben sich für den G-BA im Ausgangspunkt ausschließlich negative Effekte für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab. Ein erheblicher Nachteil lässt sich insbesondere für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) sowie Abbruch wegen UE feststellen. Das Gesamtüberleben wurde nicht verlängert, die immunvermittelte Diarrhoe führt zu relevanten Nachteilen im Bereich der Krankheitssymptomatik.

Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich kein therapeutischer Mehrwert der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer Monotherapie mit Nivolumab ableiten.

Diese Feststellung erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der Daten zum Gesamtüberleben aus dem finalen Datenschnitt nach mindestens 28 Monaten Beobachtungsdauer. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben lässt sich hieraus für die bewertungsrelevante Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-negativem Melanom nicht ableiten. Für das Gesamtüberleben liegt zudem keine Effektmodifikation durch den PD-L1-Expressions-Status vor. Auch die Ergebnisse aus einem Datenschnitt mit mindestens 36-Monaten Beobachtungsdauer zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben.

Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials der Kombinationstherapie, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für eine Kombinationstherapie abgeleitet werden.

Vor diesem Hintergrund wäre es gerechtfertigt festzustellen, dass für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen im Vergleich zu Nivolumab (Monotherapie) besteht.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Feststellungen zur Aussagesicherheit finden ihre Rechtfertigung in dem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene, fehlenden Ereigniszeitanalysen zur Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den mangelhaften Auswertungen von Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen:

Für die Nutzenbewertung lagen Ergebnissen aus einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität ist dies durch die nicht adäquate Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips begründet. Das Verzerrungspotenzial der Nebenwirkungsendpunkte wird wegen potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft. Zusätzlich kann für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 und die Erfassung der unerwünschten Ereignisse nicht ausgeschlossen werden, dass die letzten Erhebungen eines Patienten zu den Nachbeobachtungszeitpunkten nicht mehr verblindet erfolgten.

Entgegen der Erstbewertung (Beschluss vom 15. Dezember 2016) befinden sich unter den vorgelegten Analysen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine

Ereigniszeitanalysen. Damit ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen. Weiterhin liegen für spezifische unerwünschte Ereignisse keine verwertbaren Daten vor.

2. Berücksichtigung der Änderungen der Fachinformation

Der G-BA lässt bei der Gesamtbetrachtung der dargestellten Ergebnisse allerdings folgenden Sachverhalt nicht unberücksichtigt:

Während der laufenden Nutzenbewertung hat auch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) Analysen aus dem Datenschnitt nach mindestens 36 Monaten Beobachtungsdauer bewertet. Infolge dessen wurde am 23. November 2017 (EU-Kommissionsentscheidung vom 19. Oktober 2017) eine aktualisierte Version der Fachinformation von Nivolumab veröffentlicht.

Im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ (4.1) wird nun darauf verwiesen, dass im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression (Cut-off 1%) ein Anstieg des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt wurde. Die Aktualisierung der Fachinformation basiert auf Analysen der 36-Monatsdaten zum Gesamtüberleben bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1% auf den Tumorzellmembranen. Diese für die Nutzenbewertung potentiell relevanten Auswertungen wurde dem G-BA für die Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor nicht vorgelegt. Sie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens, insbesondere im Stellungnahmeverfahren, auch nicht thematisiert.

Ergebnis der Gesamtbewertung

Das Fehlen von Subgruppenanalysen zum PD-L1-Expressionsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben nach mindestens 36 Monaten Beobachtungsdauer führt zu einer relevanten Unvollständigkeit der Datenbasis für eine Beschlussfassung über die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Ob und in welchem Ausmaß die dargestellten Änderungen in der Fachinformation Relevanz für die im Rahmen der Nutzenbewertung untersuchte Fragestellung haben, kann erst nach einer Bewertung dieser Analysen beurteilt werden.

Vor diesem Hintergrund kommt der G-BA bei der Gesamtbetrachtung der Sachlage zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

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:

Vor dem Hintergrund der in der Gesamtbetrachtung dargestellten Erwägungen hält es der G-BA für gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses auf einen kurzen Zeitraum zu befristen, um die Analysen, insbesondere zu den Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression, die der EMA vorlagen, zeitnah in der Nutzenbewertung berücksichtigen zu können.

Ausgehend hiervon sollen folgende Analysen zur Studie CA209-067 aus dem Datenschnitt mit mindestens 36 Monaten Beobachtungsdauer zum Vergleich der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber Nivolumab-Monotherapie vorgelegt werden:

- Subgruppenanalysen für das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus mit 1%-Cut-off und 5%-Cut-off sowohl für die Gesamtpopulation der Studie als auch für die Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Diese Analysen sollen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt und dargestellt werden. Aus den genannten Gründen ist es gerechtfertigt, den vorliegenden Beschluss bis zum 15. Juni 2018 zu befristen.

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

Die im Beschluss vom 15. Dezember 2016 getroffenen Feststellungen zur Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bleiben unverändert.

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: 24. November 2017):

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 2017)

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.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	Initiale Behandlung:			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
	Folgebehandlung:			
	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20	1	20
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
Pembrolizumab	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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	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
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab	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
Pembroli- zumab	2 mg/kg KG	152,6 mg	2 x 100 mg	17	34 Dfl. mit 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nivolumab	534,88 € ⁶ 40 mg, 1 Durchstechflasche	504,10 € [1,77 € ⁷ ; 29,01 € ⁸]
	1 320,73 € ⁶ 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 246,44 € [1,77 € ⁷ ; 72,52 € ⁸]
Ipilimumab	3 957,73 € ⁶ 50 mg, 1 Durchstechflasche	3 733,21 € [1,77 € ⁷ ; 222,75 € ⁸]
	15 658,95 € ⁶ 200 mg, 1 Durchstechflasche	1 4766,17 € [1,77 € ⁷ ; 891,01 € ⁸]
Pembrolizumab	3 274,02 € ⁶ 100 mg, 1 Durchstechflasche	3 088,54 € [1,77 € ⁷ ; 183,71 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

⁶ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

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

Am 14. Juni 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juni 2017 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 in Kombination mit Ipilimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2017 statt.

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 21. November 2017 beraten und eine Beschlussvorlage wurde erstellt.

Am 23. November 2017 veröffentlichte die Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) eine aktualisierte Version der Fachinformation von Nivolumab.

Die Sprecher der Bänke konsentierten am 1. Dezember 2017 die Beschlussvorlage.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. Oktober 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. November 2017 14. November 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2017	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Dezember 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken