



Zusammenfassende Dokumentation

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. Dezember 2017

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	23
4.	Verfahrensablauf	23
5.	Beschluss	25
6.	Anhang	29
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B.	Bewertungsverfahren.....	31
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
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	32
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	39
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	39
5.2	Stellungnahme der Medac GmbH.....	124

5.3	Stellungnahme der Amgen GmbH	128
5.4	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).....	134
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	151
5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	163
5.7	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	171
D.	Anlagen	174
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	174
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	190

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 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 vorgetragene(n) 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

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

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

² American Joint Committee on Cancer

³ Eastern Cooperative Oncology Performance Status

⁴ Programmed-Death-Ligand-1

systemische Folgetherapie, wobei Ipilimumab mit 26,9% die häufigste Folgetherapie darstellte.

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
	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
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 MD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	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)	
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 MD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	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)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) ^g							
Globaler Gesundheitsstatus	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

⁵ European Public Assessment Report der EMA

entsprechende 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 Kombinations-therapie 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 Krankheits-symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den mangelhaften Auswertungen von Daten zu spezifischen unerwünschte 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 Europäischen 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 unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2017 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 10. Oktober 2017 (BAnz AT 20.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Nivolumab enthaltenen Feststellungen in der Fassung des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 bleiben unter Aufhebung der Befristung nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:
 1. Die Angaben unter Nivolumab zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

- „1. Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 11.01.2017 B4

2. Beschluss vom: 7. Dezember 2017
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2017
BAnz AT 04.01.2018 B6“

2. Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet werden wie folgt gefasst:

„Zugelassenes Anwendungsgebiet (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).“

3. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu Teilpopulation „1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“ werden wie folgt gefasst:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

4. Die Feststellungen unter „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt gefasst:

„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.“

5. Unter „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter „1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“ wie folgt gefasst:

„

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	63 972,40 €
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	137 969,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab	77 921,48 €
Pembrolizumab	105 010,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. November 2017)

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 €

“

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Dezember 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2018 befristet.

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

Berlin, den 7. Dezember 2017

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 Donnerstag, 4. Januar 2018

BAnz AT 04.01.2018 B6

Seite 1 von 2

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; Neubewertung nach Fristablauf)**

Vom 7. Dezember 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2017 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 10. Oktober 2017 (BAnz AT 20.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Nivolumab enthaltenen Feststellungen in der Fassung des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 bleiben unter Aufhebung der Befristung nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

1. Die Angaben unter Nivolumab zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

„1. Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 11.01.2017 B4

2. Beschluss vom: 7. Dezember 2017
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2017
BAnz AT 04.01.2018 B6“

2. Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet werden wie folgt gefasst:

„Zugelassenes Anwendungsgebiet (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).“

3. Die Feststellungen in „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu Teilpopulation „1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“ werden wie folgt gefasst:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

4. Die Feststellungen in „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt gefasst:

„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 (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztin/Facharzt 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.“

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



5. In „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter „1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“ wie folgt gefasst:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab plus Ipilimumab	
Nivolumab	63 972,40 €
Ipilimumab	73 997,52 €
gesamt	137 969,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab	77 921,48 €
Pembrolizumab	105 010,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2017)

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 €

II.

Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Dezember 2017 in Kraft.
 - Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2018 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juni 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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 (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) Seite 4 von 4
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: 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:** 15.06.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2017
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-295)

- [Modul 1 \(196,7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1959/2017-06-14_Modul1E_Nivolumab.pdf)
- [Modul 2 \(373,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1960/2017-06-14_Modul2E_Nivolumab.pdf)
- [Modul 3 \(1,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1961/2017-06-14_Modul3E_Nivolumab.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/297/>

15.09.2017

- [Modul 4 \(3,6 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1962/2017-06-14_Modul4E_Nivolumab.pdf)

- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(2,1 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1965/Unterlage-nach-Kapitel5_Paragraph-17-Abs1-VerfO_Nivolumab-D-295.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,3 MB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1964/2017-06-15_Informationen-zVT_Nivolumab-D-295.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von 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.

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.

Hinweis: Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

- Nivolumab oder Pembrolizumab

Stand der Information: Juli 2017

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 15.09.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(834,2 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1963/2017-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-295.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2017
- Mündliche Anhörung: 24.10.2017

Bitte melden Sie sich bis zum 16.10.2017 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/297/>

15.09.2017

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) Seite 6 von 6
Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>)

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage_schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 **06.10.2017** 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?subject=Stellungnahme%20-%20Nivolumab%20-%202017-06-15-D-295>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Nivolumab - 2017-06-15-D-295). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 24.10.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.10.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2017). 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/)

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

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/>)

- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/>)

- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/>)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/297/>

15.09.2017

- [Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/>)
- [Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/>)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>)
- [Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.10.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 16.10.2017

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	06.10.2017
Medac GmbH	04.10.2017
Amgen GmbH	05.10.2017
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und Deutsche Dermatologische Gesellschaft	05.10.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	05.10.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.10.2017
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.10.2017

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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Sickmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kupas, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Neugebauer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Nouvertné, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Medac GmbH						
Johannes, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Diez, Fr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Voss, Hr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Mohr, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Eigentler, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Kaskel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Datum	15. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo® im Anwendungsgebiet E des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-295) IQWiG-Berichte – Nr. 540, Dossierbewertung, A17-27, Version 1.0, 13.09.2017
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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:

- Immunonkologika wirken unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus, was sich auch im Zulassungsstatus der Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab widerspiegelt. Bei einem Vergleich von zwei immunonkologischen Therapien ist die Ableitung des Zusatznutzens für Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation) anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation sachgerecht.
- Im Dossier wurde mit den 28-Monats-Daten ein positiver Trend für einen Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab im Gesamtüberleben gezeigt, der mit den neu vorliegenden 36-Monats-Daten noch deutlicher wird. Allerdings ist die Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben für den in der Studie CA209-067 nur explorativ geplanten Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab auch nach 36 Monaten Beobachtungsdauer noch zu kurz. Dies zeigt sich insbesondere durch das noch nicht erreichte mediane Gesamtüberleben im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher sind die Daten noch immer zu unreif für eine abschließende Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens. Derzeit liegt somit ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.
- Ipilimumab als Folgetherapie kommt in der Studie CA209-067 eine besondere Rolle zu, da es selbst Teil der Kombinationstherapie ist und somit hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wurde. Alle anderen subsequenten Therapien sind balanciert zwischen den Behandlungsarmen. Daraus resultiert eine Verzerrung des Gesamtüberlebens zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab, die für die Gesamtschau zum Zusatznutzen zu berücksichtigen ist.

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 5, 5. Absatz und Seite 12, 2. Absatz bis Seite 13, 1. Absatz und Seite 23 bis Seite 25 und Seite 31 bis Seite 33, Tabelle 17 und Seite</p>	<p>Ableitung des Zusatznutzens für therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation)</p> <p><u>Anmerkung 1.1: Ableitung des Zusatznutzens für die BRAFWt-Teilpopulation anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation</u></p> <p>B-MS zieht im vorgelegten Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens für die relevante BRAFWt-Teilpopulation die Ergebnisse der Gesamtpopulation der RCT CA209-067 heran. Diese Studie umfasst sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor.</p> <p>Dieses Vorgehen wurde im Dossier damit begründet, dass sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Mutationsstatus zeigt und die Ergebnisse für die BRAFWt-Teilpopulation insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind. Aufgrund des Fehlens unterschiedlicher Effekte zwischen den Subgruppen stellt der BRAF-Mutationsstatus keinen prädiktiven Faktor für das</p>	<p>Anmerkung 1.1: Ableitung des Zusatznutzens für die BRAFWt-Teilpopulation anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden deshalb die Auswertungen zur Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, die entweder eine Kombinationstherapie aus</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)
38, 7. Absatz bis Seite 39, 1. Absatz und Seite 48, letzter Absatz bis Seite 49, 2. Absatz	<p>Behandlungsergebnis dar. Dieser Befund steht auch im Einklang mit den Wirkmechanismen von Nivolumab und Ipilimumab, da für die PD-1- bzw. CTLA-4-inhibierenden Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation anzunehmen bzw. erkennbar sind.</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass aus einem nicht signifikanten Interaktionstest nicht auf die Gleichheit der Teilpopulationen geschlossen werden könne. Beim Feststellen von Gleichheit handele es sich vielmehr um eine Äquivalenzfragestellung, sodass ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest allein noch nicht das Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulation für Aussagen zur Teilpopulation rechtfertige (Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.38 [1]).</p> <p>Das IQWiG betrachtet in Folge lediglich die Daten für die BRAFwt-Teilpopulation und berücksichtigt die Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht (Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.5, S.12 [1]).</p>	<p>Nivolumab/Ipilimumab (N = 213) oder eine Nivolumab-Monotherapie (N = 216) erhalten haben, herangezogen. (siehe Seite 6 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>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>Die Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des BRAF-Mutationsstatus gemäß G-BA-Forderung und somit die Betrachtung einer Subgruppenanalyse der Studie erfolgte ursprünglich allein aufgrund der Verfügbarkeit zielgerichteter BRAF-Inhibitoren und der darauf basierenden Festlegung verschiedener ZVT je Teilpopulation. Bei gleicher ZVT würde die gesamte Studie betrachtet werden, da sich in der Subgruppenanalyse kein Beleg auf Effektmodifikation zeigt. Im vorliegenden Fall werden darüber hinaus zwei immunonkologische Therapien miteinander verglichen, die nach allgemeiner Auffassung anders als zielgerichtete Therapien unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus wirken. Mit Nivolumab ist ein ebensolches Immunonkologikum als ZVT benannt, weswegen eine Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des BRAF-Mutationsstatus für die vorliegende Fragestellung nicht sachgerecht ist.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies spiegelt sich auch darin wider, dass die EMA die Zulassung sowohl für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab als auch für die Monotherapien mit Nivolumab und Ipilimumab unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus erteilt hat [2, 3]. Entsprechend werden in der aktuellen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ PD-1-inhibierende Antikörper (<i>hier: Nivolumab</i>) alleine oder in Kombination mit einem CTLA-4-inhibierenden Antikörper (<i>hier: Ipilimumab</i>) unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus empfohlen [4].</p> <p>Durch die Aufteilung der Studienpopulation wird letztlich – trotz fehlenden Belegs für eine Effektmodifikation sowie einer fehlenden medizinischen Rationale – eine Subgruppenanalyse vorgenommen. Diese Subgruppenanalyse erfolgt zudem auf Basis einer Gesamtstudie, für die der geforderte, für das Dossier relevante Vergleich nur explorativ geplant war und somit zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der zu geringen Anzahl Ereignisse für das Gesamtüberleben noch nicht genügend Power vorhanden ist. Die Betrachtung der Subgruppenanalyse führt zu weiterem</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>Powerverlust und somit zu mehr statistischer Unsicherheit.</p> <p>Für den Vergleich von zwei immunonkologischen Therapien ist es nach Überzeugung von B-MS adäquat, die gesamte Studienpopulation unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus heranzuziehen. Daher werden in der Stellungnahme analog zum Dossier die Ergebnisse für die Gesamtpopulation dargestellt und herangezogen; die entsprechenden Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Studie CA209-067 zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Mutationsstatus. Zudem sind anhand der Wirkmechanismen der Immunonkologika Nivolumab und Ipilimumab keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation anzunehmen bzw. erkennbar. Daher sind diese auch unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus zugelassen und werden in der aktuellen S3-Leitlinie entsprechend empfohlen. Eine Aufteilung der Gesamtpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</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)
	in Teilpopulationen anhand des BRAF-Mutationsstatus für einen Vergleich zweier Immunonkologika ist folglich nicht sachgerecht. Die Ableitung des Zusatznutzens für die BRAFwt-Teilpopulation sollte daher anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgen.	
Seite 6, 2. Absatz und Seite 6, 3. Absatz bis Seite 7, 1. Absatz und Seite 7, letzter Absatz bis Seite 8, 2. Absatz	<p>Ableitung des Zusatznutzens für therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation)</p> <p><u>Anmerkung 1.2: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Mortalität leitet B-MS im vorgelegten Dossier aufgrund des positiven Trends für die Kombinationstherapie beim Gesamtüberleben (OS) zum 28-Monats-Datenschnitt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.</p> <p>Dieser positive Trend wurde untermauert durch die Entwicklung der Hazard Ratios (HR) über die Zeit sowie signifikante Vorteile beim Progressionsfreien Überleben (PFS) und der Objektiven Ansprechrate (ORR).</p>	<p>Anmerkung 1.2: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 7 der TG)</i></p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 12 der TG)</i></p> <p>In Leitlinien und im EPAR wird der Stellenwert der Behandlung mit</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>und Seite 8, Tabelle 3 und Seite 26, 2. Absatz bis Seite 28, 2. Absatz und Seite 30, 3. Absatz und Seite 31 bis Seite 33, Tabelle 17 und</p>	<p>Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war Ipilimumab als einziger Checkpoint-Inhibitor zugelassen, zugleich immunonkologischer Therapiestandard beim fortgeschrittenen Melanom und qualifizierte sich deshalb als Kontrollgruppe in der für das Dossier relevanten Studie CA209-067. Die Studie war deswegen bezüglich der primären Endpunkte OS und PFS nur für die Vergleiche von Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und Nivolumab vs. Ipilimumab geplant. Der Vergleich gegenüber Nivolumab war hierbei nur als explorative Analyse vorgesehen. Daher gibt es für diesen Vergleich weder eine Fallzahlbestimmung noch prädefinierte Analysezeitpunkte.</p> <p>Die für den Vergleich gegenüber Ipilimumab berechnete Fallzahl bei der geplanten Beobachtungsdauer ist niedriger als die Fallzahl, die man bei gleicher Beobachtungsdauer für den Vergleich zwischen Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab bräuchte, da unter Ipilimumab als Monotherapie die Ereignisse schneller eintreten. Die erforderliche Beobachtungszeit für den Vergleich zwischen Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab muss bei der in der Studie gegebenen Fallzahl somit länger sein als die</p>	<p>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 $\geq 5\%$ (positiv) versus < 5% (negativ) stratifiziert. Eine entsprechende 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.</p> <p><i>(siehe Seite 12-13 der TG)</i></p> <p><u>Fazit Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde auf Basis der vorliegenden Daten kein Zusatznutzen von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab nachgewiesen.</p> <p><i>(siehe Seite 13 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)
Seite 34, Tabelle 18 und Seite 34, 1. bis 3. Absatz und Seite 35, Tabelle 19 und Seite 35, 1. Absatz und Seite 44, 5. Absatz und Seite	geplante Beobachtungszeit für den Vergleich gegenüber Ipilimumab, um die notwendige Anzahl Ereignisse zu erreichen. Im Dossier konnten lediglich die Ergebnisse zum Zeitpunkt des für den Vergleich gegenüber Ipilimumab prädefinierten finalen Analysezeitpunkts zum Gesamtüberleben vorgelegt werden. Die Beobachtungszeit zum Gesamtüberleben ist zum 28-Monats- bis 3. Datenschnitt für den geforderten Vergleich gegenüber Nivolumab folglich noch zu kurz und die Daten noch zu unreif für eine abschließende Aussage. Zudem sind die Ergebnisse durch die unterschiedliche Anzahl an Folgetherapien, insbesondere Ipilimumab, zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab verzerrt (siehe Anmerkung 1.3). B-MS reicht mit dieser Stellungnahme die nun verfügbaren Daten mit einer Beobachtungszeit von 36 Monaten ein. Auch für diesen Datenschnitt ist die Anzahl der Ereignisse jedoch noch nicht ausreichend und die Beobachtungszeit somit immer noch zu kurz. Die Daten zeigen dabei einen deutlichen Trend, dass die Wirksamkeit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab die Wirksamkeit der Nivolumab-Monotherapie übersteigt, allerdings wegen der unreifen Daten noch nicht mit statistischer Signifikanz.	

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>45, 2. Absatz und Seite 47, 4. Absatz und Seite 49, 3. Absatz und Seite 49, 7. bis 8. Absatz und Seite 57, Tabelle 20</p>	<p>Auch die EMA weist auf den hohen Anteil zensierter Patienten (59 % im Nivolumab+Ipilimumab-Arm) in der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des 28-Monats-Datenschnitts im September 2016 hin und fordert deshalb die Einreichung der Daten aus dem Datenschnitt nach fünf Jahren und Nachbeobachtung, sobald diese vorliegen [5].</p> <p>Insbesondere bei noch unreifen Ergebnissen zum Gesamtüberleben aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten sind die Ergebnisse zum PFS und zum Ansprechen von großer Bedeutung.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die vorgebrachte Argumentation nicht (Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.26, S.49 [1]). Die zusätzlich zur Mortalität dargestellten Analysen zum PFS, zur ORR, zum BOR und zum Anteil von Patienten mit anhaltendem Ansprechen werden vom IQWiG nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Das IQWiG kritisiert, dass keine näheren Angaben zur Operationalisierung dieser Endpunkte gemacht worden seien</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> (Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.44 [1]).	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau mit negativen Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab (Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.34 [1]).</p> <p>Diesem Vorgehen widerspricht B-MS. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt:</p> <p>Zunächst verweist B-MS auf Abschnitt 4.2.5.4, S.52ff in Modul 4 E des vorgelegten Dossiers [6], in dem die Operationalisierungen zu den zusätzlich zur Mortalität dargestellten Analysen zum PFS, zur ORR, zum BOR und zum Anteil der Patienten mit anhaltendem Ansprechen ausgeführt sind.</p> <p>Des Weiteren ist auf § 5 Abs. 5 Satz 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV) verwiesen, nach dem die Bewertung des Zusatznutzens auf Grundlage der verfügbaren</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

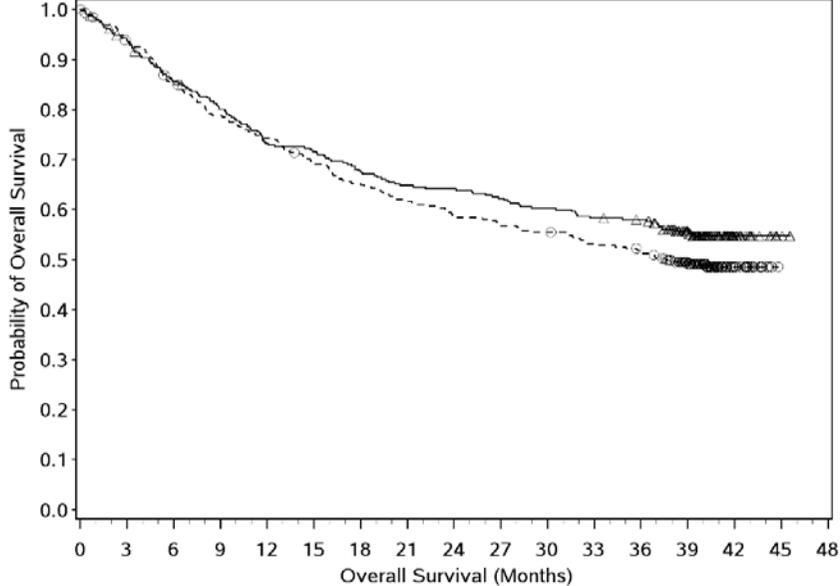
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evidenz erfolgt, wenn zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen. Es kann eine Frist bestimmt werden, bis wann valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden sollen [7].</p> <p>Im vorliegenden Fall war der geforderte Vergleich in der relevanten Studie nur explorativ geplant. Daher ist die Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben noch zu kurz und die Daten sind noch unreif. Denn es werden zwei hoch wirksame Therapien miteinander verglichen, sodass die Ereignisse zum Gesamtüberleben erst nach einer vergleichsweise langen Zeit eintreten. Eine abschließende Quantifizierung des Zusatznutzens ist voraussichtlich erst nach der geplanten Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren möglich. Entsprechend hat auch die EMA für eine abschließende Beurteilung des Gesamtüberlebens unter der Kombinationstherapie ebendiese Daten angefordert [5].</p> <p>Es erscheint sachgerecht im Sinne des § 5 Abs. 5 Satz 2 AMNutzenV für eine Nutzenbewertung zum jetzigen Zeitpunkt die vorliegende Evidenz aus den Zusatzanalysen zur Mortalität wie</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>PFS und dem Ansprechen heranzuziehen, bis nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren reifere Daten zum Gesamtüberleben vorliegen.</p> <p>Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich der positive Trend für die Mortalität aus dem 28-Monats-Datenschnitt anhand der Ergebnisse des mittlerweile erfolgten 36-Monats-Datenschnitts weiter verstärkt hat (Tabelle 1, Tabelle 8, Abschnitt 4.3.1.3.1.1 in Modul 4 E vom 14.06.2017 [6]):</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (Gesamtpopulation) – 28- und 36-Monats-Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="277 959 1158 1150"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 959 584 1007"></th> <th data-bbox="584 959 1158 1007">Nivo+Ipi vs. Nivo</th> </tr> <tr> <th data-bbox="277 1007 584 1054"></th> <th data-bbox="584 1007 1158 1054">HR (95 %-KI)⁽¹⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1054 584 1102">28-Monats-Datenschnitt</td> <td data-bbox="584 1054 1158 1102">0,889 (0,700; 1,130)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1102 584 1150">36-Monats-Datenschnitt</td> <td data-bbox="584 1102 1158 1150">0,858 (0,683; 1,079)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 1150 1158 1262">BRAf = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p data-bbox="277 1262 1158 1342">(1) Cox-Modell stratifiziert nach BRAf Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.</p>		Nivo+Ipi vs. Nivo		HR (95 %-KI)⁽¹⁾	28-Monats-Datenschnitt	0,889 (0,700; 1,130)	36-Monats-Datenschnitt	0,858 (0,683; 1,079)	
	Nivo+Ipi vs. Nivo									
	HR (95 %-KI)⁽¹⁾									
28-Monats-Datenschnitt	0,889 (0,700; 1,130)									
36-Monats-Datenschnitt	0,858 (0,683; 1,079)									

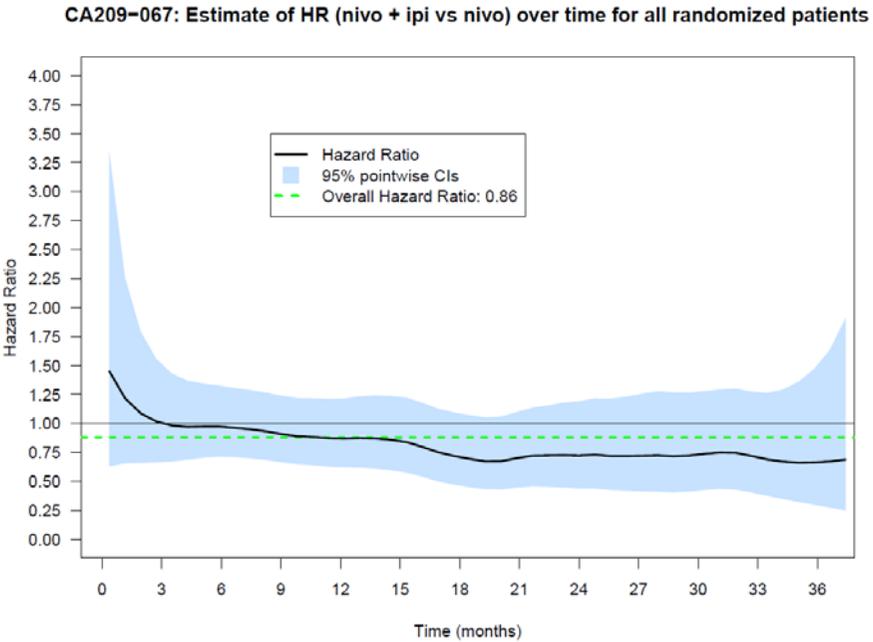
Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Allerdings wird anhand der Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens auch deutlich, dass sich der immer größer werdende Vorteil zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab erst im späteren Therapieverlauf zeigt. Das mediane Gesamtüberleben ist im Nivolumab-Arm noch nicht sicher zu bestimmen (37,59 Monate (95 %-KI: 29,08 Monate; N.A.)) und im Nivolumab+Ipilimumab-Arm noch immer nicht erreicht (N.A. (95 %-KI: 38,18 Monate; N.A.)) (Abbildung 1, Tabelle 8).</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>Number of Subjects at Risk</p> <table border="1" data-bbox="293 1018 1133 1117"> <tr> <td></td> <td>0</td><td>3</td><td>6</td><td>9</td><td>12</td><td>15</td><td>18</td><td>21</td><td>24</td><td>27</td><td>30</td><td>33</td><td>36</td><td>39</td><td>42</td><td>45</td><td>48</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab + Ipilimumab</td> <td>314</td><td>292</td><td>265</td><td>247</td><td>226</td><td>221</td><td>209</td><td>200</td><td>198</td><td>192</td><td>186</td><td>180</td><td>177</td><td>131</td><td>27</td><td>3</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>316</td><td>292</td><td>265</td><td>244</td><td>230</td><td>213</td><td>201</td><td>191</td><td>181</td><td>175</td><td>171</td><td>163</td><td>156</td><td>120</td><td>28</td><td>0</td><td>0</td> </tr> </table> <p>—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 139/314), median and 95% CI : N.A. (38.18, N.A.) --○-- Nivolumab (events : 158/316), median and 95% CI : 37.59 (29.08, N.A.) Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Nivolumab) and 95% CI: 0.86 (0.68, 1.08) Stratified log-rank p-value: 0.1892</p> <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt</p>		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Nivolumab + Ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0	Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48																																							
Nivolumab + Ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0																																							
Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0																																							

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>Für die Überlebensraten zeigt sich, dass der numerische Vorteil für die Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe gegenüber der Nivolumab-Gruppe größer wird (Tabelle 2, Tabelle 10, Abschnitt 4.3.1.3.1.1 in Modul 4 E vom 14.06.2017 [6]):</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten – CA209-067 (Gesamtpopulation) – 28- und 36-Monats-Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="273 754 1155 1241"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Datenschnitt Erhebungszeitpunkt</th> <th>Nivo+Ipi N = 314</th> <th>Nivo N = 316</th> <th rowspan="2">Differenz in Prozentpunkten</th> </tr> <tr> <th>Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾</th> <th>Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28-Monats-Datenschnitt 24-Monats-Überlebensrate</td> <td>64,2 (58,5; 69,2)</td> <td>58,7 (53,0; 64,0)</td> <td>5,5</td> </tr> <tr> <td>36-Monats-Datenschnitt 36-Monats-Überlebensrate</td> <td>58,0 (52,3; 63,3)</td> <td>51,6 (45,8; 57,0)</td> <td>6,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab</p> <p>(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.</p>	Datenschnitt Erhebungszeitpunkt	Nivo+Ipi N = 314	Nivo N = 316	Differenz in Prozentpunkten	Überlebensrate in % (95 %-KI) ⁽¹⁾	Überlebensrate in % (95 %-KI) ⁽¹⁾	28-Monats-Datenschnitt 24-Monats-Überlebensrate	64,2 (58,5; 69,2)	58,7 (53,0; 64,0)	5,5	36-Monats-Datenschnitt 36-Monats-Überlebensrate	58,0 (52,3; 63,3)	51,6 (45,8; 57,0)	6,4	
Datenschnitt Erhebungszeitpunkt	Nivo+Ipi N = 314		Nivo N = 316	Differenz in Prozentpunkten												
	Überlebensrate in % (95 %-KI) ⁽¹⁾	Überlebensrate in % (95 %-KI) ⁽¹⁾														
28-Monats-Datenschnitt 24-Monats-Überlebensrate	64,2 (58,5; 69,2)	58,7 (53,0; 64,0)	5,5													
36-Monats-Datenschnitt 36-Monats-Überlebensrate	58,0 (52,3; 63,3)	51,6 (45,8; 57,0)	6,4													

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>Zudem verbessert sich die HR zum Gesamtüberleben stetig im Laufe der Zeit (Abbildung 2):</p>  <p>Abbildung 2: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt</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>Für PFS und ORR zeigen sich auch für den 36-Monats-Datenschnitt signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab (Tabelle 3, Tabelle 12, Tabelle 4, Tabelle 14, Tabelle 16, Abschnitt 4.3.1.3.1.1 in Modul 4 E vom 14.06.2017 [6]):</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – CA209-067 (Gesamtpopulation) – 28- und 36-Monats-Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="277 871 1155 1219"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Nivo+Ipi vs. Nivo</th> </tr> <tr> <th>HR (95 %-KI)⁽¹⁾</th> <th>Medianer progressionsfreier Überlebensvorteil in Monaten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28-Monats-Datenschnitt</td> <td>0,773 (0,628; 0,952)</td> <td>4,86</td> </tr> <tr> <td>36-Monats-Datenschnitt</td> <td>0,788 (0,643; 0,965)</td> <td>4,57</td> </tr> </tbody> </table> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p>(1) Cox-Modell stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und</p>		Nivo+Ipi vs. Nivo		HR (95 %-KI) ⁽¹⁾	Medianer progressionsfreier Überlebensvorteil in Monaten	28-Monats-Datenschnitt	0,773 (0,628; 0,952)	4,86	36-Monats-Datenschnitt	0,788 (0,643; 0,965)	4,57	<p><u>Progressionsfreies Überleben (Morbidität)</u></p> <p>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. (Bewertungsrelevante Teilpopulation 1b: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor)</p> <p>(siehe Seite 13 der TG)</p>
	Nivo+Ipi vs. Nivo												
	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾	Medianer progressionsfreier Überlebensvorteil in Monaten											
28-Monats-Datenschnitt	0,773 (0,628; 0,952)	4,86											
36-Monats-Datenschnitt	0,788 (0,643; 0,965)	4,57											

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>Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) – CA209-067 (Gesamtpopulation) – 28- und 36-Monats-Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="277 620 1160 967"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Nivo+Ipi vs. Nivo</th> </tr> <tr> <th>ORR in %⁽¹⁾ (95 %-KI)⁽²⁾</th> <th>RR (95 %-KI)⁽³⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28-Monats-Datenschnitt</td> <td>58,9 (53,3; 64,4) vs. 44,6 (39,1; 50,3)</td> <td>1,32 (1,13; 1,53)</td> </tr> <tr> <td>36-Monats-Datenschnitt</td> <td>58,3 (52,6; 63,8) vs. 44,3 (38,7; 50,0)</td> <td>1,31 (1,13; 1,53)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CR = komplettes Ansprechen; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrate; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PR = partielles Ansprechen; RR = relatives Risiko</p> <p>(1) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR). (2) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson. (3) RR wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu</p>		Nivo+Ipi vs. Nivo		ORR in % ⁽¹⁾ (95 %-KI) ⁽²⁾	RR (95 %-KI) ⁽³⁾	28-Monats-Datenschnitt	58,9 (53,3; 64,4) vs. 44,6 (39,1; 50,3)	1,32 (1,13; 1,53)	36-Monats-Datenschnitt	58,3 (52,6; 63,8) vs. 44,3 (38,7; 50,0)	1,31 (1,13; 1,53)	
	Nivo+Ipi vs. Nivo												
	ORR in % ⁽¹⁾ (95 %-KI) ⁽²⁾	RR (95 %-KI) ⁽³⁾											
28-Monats-Datenschnitt	58,9 (53,3; 64,4) vs. 44,6 (39,1; 50,3)	1,32 (1,13; 1,53)											
36-Monats-Datenschnitt	58,3 (52,6; 63,8) vs. 44,3 (38,7; 50,0)	1,31 (1,13; 1,53)											

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>Studienbeginn lt. IVRS berechnet.</p> <p>Weiterhin wurde der Einfluss der Behandlungen auf das Tumorwachstum über die Zeit mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen evaluiert. Dabei wurden der Behandlungseffekt, die Zeit und die logarithmierte Zeit sowie deren Interaktion mit dem Behandlungseffekt als feste Effekte sowie die beiden Zeitterme als Zufallseffekte pro Patient verwendet. Es wurden alle verfügbaren Tumormessungen von Patienten benutzt, für die mindestens zwei Tumorbilder und entsprechende Werte für die Summe der Tumordurchmesser der Zielläsionen gemessen durch RECIST vorliegen.</p> <p>Diese Analyse zeigt besonders deutlich den Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab (und gegenüber Ipilimumab) in Bezug auf das Ansprechen auf die Therapie (Abbildung 3). So ist die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab die einzige unter den drei in der RCT CA209-067 untersuchten Therapieoptionen, die im Mittel über alle Patienten eine deutliche Reduktion der Tumorlast erreicht.</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)
-----------------	--	---

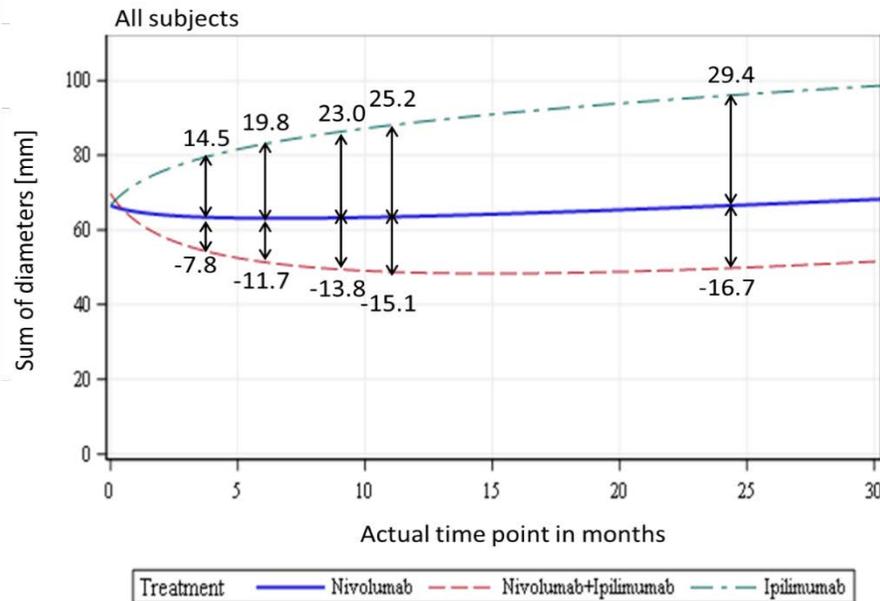


Abbildung 3: Tumorwachstum über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

Für die BRAFWt-Teilpopulation zeigen sich insgesamt konsistente Ergebnisse (siehe Modul 4 E vom 14.06.2017 [6] und Ergänzende Analysen ab S.56 in diesem Dokument). Abweichungen in den

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>Ergebnissen lassen sich durch die geringere Patientenzahl in der BRAFwt-Teilpopulation erklären. Es handelt sich zudem bei der Analyse der BRAFwt-Teilpopulation um eine Subgruppenanalyse des nur explorativ geplanten Vergleichs Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab mit ohnehin zum jetzigen Zeitpunkt noch zu geringer Power, wodurch sich die Aussagekraft der Analyse noch weiter verringert.</p> <p>Zusammengenommen bestätigen die hier dargestellten Ergebnisse die im Dossier getroffene Aussage, dass eine längere Beobachtung für eine abschließende Aussage zum Ausmaß des Vorteils für Nivolumab+Ipilimumab beim Gesamtüberleben erforderlich ist. Insbesondere das immer noch nicht erreichte mediane Gesamtüberleben im Nivolumab+Ipilimumab-Arm stützt diese Aussage. Der im Dossier dargelegte positive Trend zum Gesamtüberleben tritt in den neu vorgelegten Daten nochmals deutlicher zutage. Die HR über die Zeit zeigen eine kontinuierliche Veränderung des HR zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Unter Einbeziehung der Ergebnisse zu PFS und zum Ansprechen inkl. der neu vorgelegten Ergebnisse zur Reduktion der Tumorlast</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>unter Nivolumab+Ipilimumab ist es nach Ansicht von B-MS gerechtfertigt, für den Endpunkt Mortalität derzeit einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Dem ist hinzuzufügen, dass erste Ergebnisse für Patienten mit Hirnmetastasen in einem Investigator Sponsored Trial (CA209-170) auch einen Vorteil hinsichtlich der Effektivität für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab zeigen [8, 9]. Eine Mehrheit der Patienten mit metastasierendem Melanom entwickelt im Laufe der Erkrankung Hirnmetastasen. Diese gehen mit einer infausten Prognose einher und stellen die häufigste Todesursache dieser Patientengruppe dar [10].</p> <p><i>Morbidität und Lebensqualität</i></p> <p>Für die Endpunkte Morbidität und Lebensqualität leitet B-MS im vorgelegten Dossier basierend auf den Ergebnissen aus den Analysen mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) einen nicht</p>	<p><u>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde in der vorliegenden Studie mittels der Symptomskalen des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfasst.</p> <p>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%-</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>nachgewiesenen Zusatznutzen ab.</p> <p>Laut IQWiG wären Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30, wie der pU sie zum Vorgängerprojekt A16-35 [11] vorgelegt habe, aufgrund der zu erwartenden Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen die geeignetere Operationalisierung gewesen als die vorgelegten MMRM-Analysen. Der pU begründe nicht, warum keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt wurden (Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.43, S.45 [1]).</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung zieht das IQWiG die MMRM-Analysen heran und interpretiert basierend auf dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g), welches einzig bei der Skala Diarrhö zu den Endpunkten Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, den Effekt für die Skala Diarrhö als relevant. Daraus ergäbe sich abweichend von der Einschätzung des pU ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab</p>	<p>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.</p> <p><u>Fazit Morbidität</u></p> <p>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.</p> <p>(siehe Seite 14 der TG)</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-067 mittels der Funktionsskalen des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfasst.</p> <p>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.</p> <p><u>Fazit Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>(Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.26 [1]).</p> <p>B-MS begrüßt das Heranziehen der MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung, widerspricht dem Vorgehen des IQWiG aber hinsichtlich der anderen Aspekte. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt:</p> <p>Zunächst verweist B-MS auf Abschnitt 4.2.5.2, S.49f. in Modul 4 E des vorgelegten Dossiers [6], in dem die Begründung für die Verwendung der MMRM-Analyse als adäquate Auswertmethode für die Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität ausgeführt ist. Mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab in einem Behandlungsregime ergibt sich eine besondere Therapieform, da Ipilimumab in der Kombination 4-mal jeweils mit Nivolumab verabreicht wird und sich dann eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab als Monotherapie anschließt. Wegen der langen Beobachtungsdauer in der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT CA209-067 wird die MMRM-Analyse zur Abschätzung des langfristigen mittleren Behandlungseffekts als adäquate Auswertung angesehen und daher als Hauptanalyse</p>	<p>Für die Endpunktekategorie Lebensqualität ist auf Basis der verfügbaren Daten kein Zusatznutzen von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab abzuleiten.</p> <p><i>(siehe Seite 15 der TG)</i></p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 16-17 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>gewählt. Vorteil dieser Methode ist die Einbeziehung aller beobachteten individuellen Daten der Patienten über die Zeit, so dass alle Veränderungen in der Morbidität und Lebensqualität während der gesamten Beobachtungsdauer erfasst werden können.</p> <p>Es ist anzumerken, dass das vom IQWiG erwähnte Vorgängerdossier vom 07.06.2016 zur ersten Nutzenbewertung von Nivolumab+Ipilimumab hinsichtlich der Ergebnisse zur Morbidität und Lebensqualität auf einem deutlich früheren Datenschnitt basierte: 9-Monats-Datenschnitt im ersten Dossier vs. 28-Monats-Datenschnitt im vorliegenden Dossier [6, 12]. Die Beobachtungsdauer war somit zum damaligen Zeitpunkt noch erheblich kürzer und die Unterschiede in der Beobachtungsdauer waren noch nicht so erheblich. Daher waren aus Sicht von B-MS im Vorgängerdossier Ereigniszeitanalysen eine adäquate Auswertmethode für die Hauptanalyse. Für die jetzige wesentlich längere Beobachtungsdauer würde diese Analysemethode jedoch nicht das komplette Bild der Entwicklung der Lebensqualität über die Beobachtungsdauer geben.</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>Für die Skala Diarrhoe ergibt sich anhand der Ergebnisse der MMRM-Analyse für Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab zwar ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab, der aber nach Ansicht von B-MS nicht zu einem geringeren Nutzen in der Kategorie Morbidität führt. Vielmehr ist Diarrhoe laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [3], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen frühzeitiger und konsequenter Behandlung gemäß den einschlägigen Behandlungsalgorithmen ist dieses UE in der klinischen Praxis durchaus erfolgreich handhabbar.</p> <p>B-MS sieht es daher als gerechtfertigt an, einen nicht nachgewiesenen Zusatznutzen für die Endpunkte Symptomatik insgesamt abzuleiten.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Verträglichkeit</i></p> <p>Zur Verträglichkeit führt B-MS im vorgelegten Dossier aus, dass zur Einstufung des in dieser Kategorie vorhandenen Schadens in der Gesamtschau u.a. die Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse (UE) über die Zeit sowie zum Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE heranzuziehen sind. Anhand dieser Analysen zeigt sich, dass die vermehrte Anzahl an Patienten mit schweren und schwerwiegenden UE unter Nivolumab+Ipilimumab primär in den ersten vier Zyklen während der Hinzugabe von Ipilimumab auftreten. Im weiteren Zeitverlauf geht die Anzahl der Patienten mit schweren und schwerwiegenden UE unter der Kombinationstherapie deutlich zurück, bis sich kein Unterschied mehr zur Nivolumab-Monotherapie zeigt. Weiterhin profitiert ein Großteil der Patienten, die die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab komplett und z.T. auch sehr früh wegen UE abbrechen müssen, trotzdem durch ein anhaltendes Ansprechen von der Therapie. Dieses Ansprechen setzt teilweise auch erst nach Therapieabbruch ein. Von den Patienten, die die Therapie wegen UE abbrechen und ein Ansprechen haben, profitiert unter</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>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.</p> <p><u>Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)</u></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) zeigt sich ein</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Kombinationstherapie sogar ein größerer Anteil von einem anhaltenden Ansprechen als unter einer Nivolumab-Monotherapie. Für einen großen Teil der mit Nivolumab+Ipilimumab behandelten Patienten bedeutet dies, dass sie trotz eines Therapieabbruchs lange keinen Progress erleiden und somit keiner antineoplastischen Folgetherapie mit einhergehenden unerwünschten Ereignissen bedürfen.</p> <p>Da Angaben zur Operationalisierung fehlen würden, berücksichtigt das IQWiG die präsentierten zusätzlichen Sensitivitätsanalysen zum Ansprechen (BOR, ORR) zu Patientinnen und Patienten, die aufgrund von UE die Therapie abgebrochen haben, in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht. Weiterhin berücksichtigt das IQWiG die Ergebnisse für die Inzidenzen von UE über die Zeit nicht, ohne dies näher zu begründen (Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.46, S.47 [1]).</p> <p>Diesem Vorgehen widerspricht B-MS. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt:</p>	<p>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.</p> <p><u>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>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.</p> <p><u>Fazit Nebenwirkungen</u></p> <p>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 Endpunktekategorie Nebenwirkungen festzustellen.</p> <p>(siehe Seite 15 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>Zunächst verweist B-MS auf Abschnitt 4.2.5.4, S.55 in Modul 4 E des vorgelegten Dossiers [6], in dem die Operationalisierungen zu den zusätzlich präsentierten Analysen der Inzidenzen von UE über die Zeit sowie der Analysen zum Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE ausgeführt sind. Somit sind die Ergebnisse dieser Zusatzanalysen zur Verträglichkeit für die Bewertung des Zusatznutzens für Nivolumab+Ipilimumab in der Gesamtschau zu berücksichtigen.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen des zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden 28-Monats-Datenschnitts zeigte sich in der Analyse der UE über die Zeit zwar für alle vier UE-Kategorien ein Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Zeitraum zwischen 0 und 3 Monaten. Dieser ist primär auf die Verabreichung von Ipilimumab in den ersten vier Zyklen zurückzuführen. Bei den patientenrelevanten UE-Kategorien ging aber schon im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten die Anzahl der Patienten mit UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück und erreichte anteilmäßig die Anzahl der Patienten mit UE wie unter der Nivolumab-Monotherapie in den ersten</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>3 Monaten. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen; die Anzahl der Patienten mit UE war fast identisch und insgesamt deutlich vermindert. Im Zeitraum zwischen 6 und 9 Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Zudem zeigte sich, dass es insgesamt sehr viel weniger neu auftretende schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Monat 6 gab. Patientenrelevante UE traten somit primär im ersten halben Jahr auf (Abschnitt 4.3.1.3.1.6 in Modul 4 E vom 14.06.2017 [6]). Die Ergebnisse des mittlerweile erfolgten 36-Monats-Datenschnitts bestätigen dieses Bild (Tabelle 5):</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation)</p> <table border="1" data-bbox="277 1294 1158 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1294 394 1342">UE bis</th> <th data-bbox="394 1294 528 1342"></th> <th data-bbox="528 1294 1158 1342">Behandlungszeitraum (Monate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1342 394 1390"></td> <td data-bbox="394 1342 528 1390"></td> <td data-bbox="528 1342 1158 1390"></td> </tr> </tbody> </table>	UE bis		Behandlungszeitraum (Monate)				
UE bis		Behandlungszeitraum (Monate)						

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							(wird vom G-BA ausgefüllt)
	30 Tage nach Behandlungsende		0 - 3 n/N (%)	> 3 - 6 n/N (%)	> 6 - 9 n/N (%)	> 9 - 12 n/N (%)	> 12 – Behandlungs- ende⁽¹⁾ n/N (%)	Total n/N (%)
	Jegliches UE	Nivo+Ipi	309/ 313 (98,7)	161/ 197 (81,7)	100/ 129 (77,5)	86/ 113 (76,1)	91/ 97 (93,8)	312/ 313 (99,7)
		Nivo	303/ 313 (96,8)	194/ 263 (73,8)	129/ 182 (70,9)	114/ 149 (76,5)	122/ 129 (94,6)	312/ 313 (99,7)
	UE Grad ≥ 3	Nivo+Ipi	203/ 313 (64,9)	60/ 197 (30,5)	14/ 129 (10,9)	15/ 113 (13,3)	40/ 97 (41,2)	249/ 313 (79,6)
		Nivo	92/ 313 (29,4)	39/ 263 (14,8)	26/ 182 (14,3)	21/ 149 (14,1)	49/ 129 (38,0)	172/ 313 (55,0)
	Schwerwiegende UE	Nivo+Ipi	188/ 313 (60,1)	45/ 197 (22,8)	10/ 129 (7,8)	9/ 113 (8,0)	31/ 97 (32,0)	229/ 313 (73,2)
		Nivo	67/ 313 (21,4)	25/ 263 (9,5)	21/ 182 (11,5)	9/ 149 (6,0)	41/ 129 (31,8)	137/ 313 (43,8)

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)
	Therapieabbruch wegen UE	Nivo+Ipi	112/ 313 (35,8)	19/ 197 (9,6)	5/ 129 (3,9)	5/ 113 (4,4)	18/ 97 (18,6)	155/ 313 (49,5)	
		Nivo	18/ 313 (5,8)	12/ 263 (4,6)	9/ 182 (4,9)	6/ 149 (4,0)	21/ 129 (16,3)	64/ 313 (20,4)	
	<p>Ipi = Ipilimumab; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Zeitintervall > 3 Monate, maximale Behandlungsdauer 45 Monate.</p>								
	<p>Zudem zeigte sich anhand der Daten des 36-Monats-Datenschnitts, dass der Großteil der spezifischen behandlungsassoziierten UE unter immunsuppressiver Therapie wieder vollständig abklingt (Tabelle 6, [13, 14]). Dabei klingen die unter Nivolumab+Ipilimumab auftretenden dermalen, hepatischen, pulmonalen und renalen UE Grad ≥ 3 vollständig wieder ab und die meisten UE vom Grad ≥ 3 sind schon nach 3 bis 4 Wochen wieder abgeklungen. Lediglich die endokrinen UE sind teilweise irreversibel. Mit einer langfristigen Hormonsubstitution können die endokrinen UE aber i.d.R. erfolgreich behandelt werden [3, 13, 15].</p>								
	<p>Tabelle 6: Zeit bis zum Abklingen der behandlungsassoziierten</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)																																										
	spezifischen UE unter immunsuppressiver Therapie ⁽¹⁾																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Nivolumab+Ipilimumab (N = 313)</th> <th colspan="3">Nivolumab (N = 313)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Anzahl der Patienten mit spezifischen UE n (%)</th> <th>Anzahl / Anteil der Patienten mit Abklingen des spezifischen UE⁽²⁾</th> <th>Mediane Zeit bis zum Abklingen des spezifischen UE in Wochen (Spanne)</th> <th>Anzahl der Patienten mit spezifischen UE n (%)</th> <th>Anzahl / Anteil der Patienten mit Abklingen des spezifischen UE⁽²⁾</th> <th>Mediane Zeit bis zum Abklingen des spezifischen UE in Wochen (Spanne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dermal</td> <td>70/193 (36)</td> <td>54/70 (77)</td> <td>8,9 (0,7- 184,7+)</td> <td>44/144 (31)</td> <td>26/44 (59)</td> <td>39,6 (1,1- 186,1+)</td> </tr> <tr> <td>Grad 3-5</td> <td>15/20 (75)</td> <td>15/15 (100)</td> <td>3,1 (0,6- 54,6)</td> <td>5/7 (71)</td> <td>4/5 (80)</td> <td>3,0 (0,9- 111,0+)</td> </tr> <tr> <td>Gastro- intestinal</td> <td>68/150 (45)</td> <td>65/68 (96)</td> <td>4,2 (0,3- 197,1+)</td> <td>10/70 (14)</td> <td>7/10 (70)</td> <td>7,2 (0,9- 128,4+)</td> </tr> <tr> <td>Grad 3-5</td> <td>44/47 (94)</td> <td>43/44 (98)</td> <td>3,0 (0,3-</td> <td>8/11 (73)</td> <td>5/8 (63)</td> <td>12,4 (0,9-</td> </tr> </tbody> </table>		Nivolumab+Ipilimumab (N = 313)			Nivolumab (N = 313)				Anzahl der Patienten mit spezifischen UE n (%)	Anzahl / Anteil der Patienten mit Abklingen des spezifischen UE ⁽²⁾	Mediane Zeit bis zum Abklingen des spezifischen UE in Wochen (Spanne)	Anzahl der Patienten mit spezifischen UE n (%)	Anzahl / Anteil der Patienten mit Abklingen des spezifischen UE ⁽²⁾	Mediane Zeit bis zum Abklingen des spezifischen UE in Wochen (Spanne)	Dermal	70/193 (36)	54/70 (77)	8,9 (0,7- 184,7+)	44/144 (31)	26/44 (59)	39,6 (1,1- 186,1+)	Grad 3-5	15/20 (75)	15/15 (100)	3,1 (0,6- 54,6)	5/7 (71)	4/5 (80)	3,0 (0,9- 111,0+)	Gastro- intestinal	68/150 (45)	65/68 (96)	4,2 (0,3- 197,1+)	10/70 (14)	7/10 (70)	7,2 (0,9- 128,4+)	Grad 3-5	44/47 (94)	43/44 (98)	3,0 (0,3-	8/11 (73)	5/8 (63)	12,4 (0,9-	
	Nivolumab+Ipilimumab (N = 313)			Nivolumab (N = 313)																																								
	Anzahl der Patienten mit spezifischen UE n (%)	Anzahl / Anteil der Patienten mit Abklingen des spezifischen UE ⁽²⁾	Mediane Zeit bis zum Abklingen des spezifischen UE in Wochen (Spanne)	Anzahl der Patienten mit spezifischen UE n (%)	Anzahl / Anteil der Patienten mit Abklingen des spezifischen UE ⁽²⁾	Mediane Zeit bis zum Abklingen des spezifischen UE in Wochen (Spanne)																																						
Dermal	70/193 (36)	54/70 (77)	8,9 (0,7- 184,7+)	44/144 (31)	26/44 (59)	39,6 (1,1- 186,1+)																																						
Grad 3-5	15/20 (75)	15/15 (100)	3,1 (0,6- 54,6)	5/7 (71)	4/5 (80)	3,0 (0,9- 111,0+)																																						
Gastro- intestinal	68/150 (45)	65/68 (96)	4,2 (0,3- 197,1+)	10/70 (14)	7/10 (70)	7,2 (0,9- 128,4+)																																						
Grad 3-5	44/47 (94)	43/44 (98)	3,0 (0,3-	8/11 (73)	5/8 (63)	12,4 (0,9-																																						

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)	
			33,1+)			128,4+)		
	Endokrin	40/106 (38)	17/40 (43)	N.A. (0,4- 190,7+)	7/54 (13)	2/7 (29)	N.A. (8,3- 154,0+)	
	Grad 3-5	14/20 (70)	7/14 (50)	18,6 (1,6- 161,4+)	3/5 (60)	0/3 (0)	N.A. (125,7+- 154,0+)	
	Hepatisch	46/102 (45)	45/46 (98)	5,9 (0,3- 106,9)	6/25 (24)	6/6 (100)	7,0 (2,0- 27,1)	
	Grad 3-5	38/62 (61)	38/38 (100)	4,1 (0,3- 26,0)	6/9 (67)	6/6 (100)	7,0 (2,0- 27,1)	
	Hypersensitivität / Infusionsreaktionen	1/13 (8)	1/1 (100)	0,14 (0,1-0,1)	3/14 (21)	3/3 (100)	0,14 (0,1-0,7)	
	Grad 3-5	0	0	--	0/1	0	--	
	Pulmonal	18/24 (75)	18/18 (100)	6,1 (0,9- 35,1)	5/6 (83)	4/5 (80)	2,4 (0,6- 70,0+)	
	Grad 3-5	2/3 (67)	2/2 (100)	4,2 (1,1-7,3)	1/1 (100)	1/1 (100)	2,3 (2,3-2,3)	

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)
	Renal	4/22 (18)	4/4 (100)	2,7 (0,4-13,7)	2/4 (50)	1/2 (50)	N.A (0,3-118,1+)	
	Grad 3-5	3/6 (50)	3/3 (100)	1,7 (0,4-3,6)	0/1	0	N.A.	
	<p>n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl behandelter Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Berücksichtigt sind alle Patienten, die während des am längsten andauernden behandlungsassoziierten spezifischen UE eine immunmodulierende Therapie erhielten. Berücksichtigt werden alle spezifischen UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.</p> <p>(2) Die Anzahl der Patienten mit Abklingen des behandlungsassoziierten spezifischen UE umfasst alle behandelten Patienten, bei denen ein Abklingen des UE oder eine Verbesserung bis zum Zustand bei Studienbeginn des jeweils am längsten andauernden behandlungsassoziierten spezifischen UE der jeweiligen spezifischen UE-Kategorie erreicht wurde.</p> <p>(3) + zeigt zensierte Werte an.</p> <p>Quelle: Tabelle S7 in [14]</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>Basierend auf den Ergebnissen des zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden 28-Monats-Datenschnitts zeigte sich, dass unter Nivolumab+Ipilimumab der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE zwar größer als unter Nivolumab war (147/313 (47,0 %) vs. 57/313 (18,2 %)), diese Patienten jedoch trotzdem zu einem großen Teil ein anhaltendes Ansprechen hatten. Bei den Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE zeigte sich eine Objektive Ansprechrates von 63,9 % (95 %-KI: 55,6; 71,7) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 59,6 % (95 %-KI: 45,8; 72,4) im Nivolumab-Arm. Von einem anhaltenden Ansprechen profitierte unter der Kombinationstherapie ein deutlich größerer Anteil als unter einer Nivolumab-Monotherapie. So waren es 61,7 % vs. 52,9 %, die ein zum Datenschnitt anhaltendes Ansprechen hatten (Abschnitt 4.3.1.3.1.6 in Modul 4 E vom 14.06.2017 [6]). Die Ergebnisse des mittlerweile erfolgten 36-Monats-Datenschnitts bestätigen dieses Bild (Tabelle 7, Tabelle 19):</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>Tabelle 7: Ergebnisse zum Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE – CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="277 639 1160 986"> <thead> <tr> <th></th> <th>Nivo+Ipi</th> <th>Nivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Therapieabbruch wegen UE (n/N (%))⁽¹⁾</td> <td>150/313 (47,9)</td> <td>59/313 (18,8)</td> </tr> <tr> <td>Objektive Ansprechrates in % (95 %-KI)⁽²⁾⁽³⁾</td> <td>65,3 (57,1; 72,9)</td> <td>61,0 (47,4; 73,5)</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit anhaltendem Ansprechen / Patienten mit Ansprechen (CR oder PR) in %⁽⁴⁾</td> <td>61,2</td> <td>52,8</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten; Nivo = Nivolumab; PR = partielles Ansprechen; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) (All treated Population).</p> <p>(2) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).</p> <p>(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.</p> <p>(4) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum</p>		Nivo+Ipi	Nivo	Therapieabbruch wegen UE (n/N (%)) ⁽¹⁾	150/313 (47,9)	59/313 (18,8)	Objektive Ansprechrates in % (95 %-KI) ⁽²⁾⁽³⁾	65,3 (57,1; 72,9)	61,0 (47,4; 73,5)	Patienten mit anhaltendem Ansprechen / Patienten mit Ansprechen (CR oder PR) in % ⁽⁴⁾	61,2	52,8	
	Nivo+Ipi	Nivo												
Therapieabbruch wegen UE (n/N (%)) ⁽¹⁾	150/313 (47,9)	59/313 (18,8)												
Objektive Ansprechrates in % (95 %-KI) ⁽²⁾⁽³⁾	65,3 (57,1; 72,9)	61,0 (47,4; 73,5)												
Patienten mit anhaltendem Ansprechen / Patienten mit Ansprechen (CR oder PR) in % ⁽⁴⁾	61,2	52,8												

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="280 405 1155 491" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.</p> </div> <p>Dass Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab trotzdem zu einem großen Teil ein anhaltendes Ansprechen haben können und dieses Ansprechen nach Beendigung der Behandlung noch sehr lange anhalten kann, zeigt sich sehr eindrücklich auch in Abbildung 7, in der die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens für Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE dargestellt sind.</p> <p>Schadendorf et al. kommt in einer aktuellen Publikation (September 2017) basierend auf einer retrospektiven Analyse gepoolter Daten aus der Phase-II-Studie CA209-069 und der Phase-III-Studie CA209-067 (Zulassungsstudien für Nivolumab+Ipilimumab) ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Patienten nach einem Therapieabbruch wegen UE, auch bei Abbruch in früher Phase der Therapie, durchaus lange von einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab ohne neue antineoplastische Therapie profitieren können. Nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 18 Monaten zeigten sich ähnliche Ergebnisse zur</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>Effektivität der Therapie für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE während der Induktionsphase (Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab, vor Beginn der Nivolumab-Monotherapie) und für Patienten ohne Therapieabbruch wegen UE [16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes PFS: 8,4 Monate vs. 10,8 Monate (p = 0,97) • Medianes OS: in beiden Gruppen noch nicht erreicht (p = 0,23) • ORR: 58,3 % vs. 50,2 % <p>Weiterhin ist für die Einstufung der Verträglichkeit in der Gesamtschau hervorzuheben, dass sich die Lebensqualität durch die vermehrt auftretenden UE unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab über die Beobachtungszeit im Mittel nicht klinisch relevant verschlechtert (Modul 4 E vom 14.06.2017 [6]). Dass die beobachteten Unterschiede in den UE Grad 3-4 zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab nicht zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität führen, wird auch von Schadendorf et al. in einer aktuellen Publikation (Juni 2017) bestätigt [17].</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>Begründet durch die zunehmende Erfahrung im Einsatz von immunonkologischen Arzneimitteln wie Nivolumab und Ipilimumab konnten die mit dem Paul-Ehrlich-Institut im Rahmen des Risikomanagement Plans (RMP) abgestimmten Behandlungsalgorithmen zum Umgang mit UE inzwischen etabliert werden. Dies beschreibt auch Sznol et al. in einer aktuellen Publikation (September 2017), in der das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie in einer retrospektiven Analyse anhand gepoolter Daten aus den Studien CA209-004, CA209-067 und CA209-069 detailliert untersucht wurde. Auch diese Analyse zeigt die vermehrt auftretenden UE unter der Kombinationstherapie, bestätigt aber auch ein zumeist schnelles und vollständiges Abklingen der UE. Bei adäquater Anwendung und Beachtung der etablierten Behandlungsalgorithmen sind die UE somit durchaus erfolgreich handhabbar [18]. Detailliert beschrieben ist die Einordnung von und der Umgang mit UE in Modul 4 E vom 14.06.2017, S.339f [6].</p> <p>Zusammengenommen zeigen die hier dargestellten Analysen, dass nach der Anfangsphase der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab,</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die mit einer durchaus erhöhten Belastung durch vermehrtes Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE, die häufig auch zu einem Therapieabbruch führen, einhergeht, der relative Nutzen bezüglich des Gesamtüberlebens und des Ansprechens für die Patienten nach immer längerer Zeit immer größer wird. Zum einen vermindert sich bereits nach 3 Monaten die Belastung durch schwere und schwerwiegende UE deutlich und ist nicht mehr viel höher als unter einer Monotherapie mit Nivolumab (Tabelle 5) und zum anderen klingt der Großteil der spezifischen behandlungsassoziierten UE vom Grad ≥ 3 unter adäquater immunsuppressiver Therapie auch nach einer relativ kurzen Zeit von 3 bis 4 Wochen wieder ab (Tabelle 6). Zudem ist unter der Kombinationstherapie auch nach Therapieabbruch wegen UE häufig ein anhaltendes Ansprechen zu beobachten, so dass auch diese Patienten insgesamt lange profitieren können, ohne eine weitere antineoplastische Therapie mit neuen unerwünschten Ereignissen zu benötigen (Tabelle 7, Tabelle 19, Abbildung 7).</p> <p>Fazit:</p>	<p>Gesamtbewertung/Fazit</p> <p><u>Bewertung der im Verfahren der Nutzenbewertung eingereichten Unterlagen und Stellungnahmen</u></p> <p>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.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich kein therapeutischer Mehrwert der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer Monotherapie mit Nivolumab ableiten.</p> <p>Diese Feststellung erfolgt insbesondere unter Berücksichtigung der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die 36-Monats-Daten bestätigen deutlich das Erfordernis einer längeren Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben und den positiven Trend für einen Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab beim Gesamtüberleben. Insbesondere beim Vorliegen unreifer Daten zum Gesamtüberleben aufgrund einer noch zu kurzen Beobachtungsdauer müssen Ergebnisse zum PFS und zum Ansprechen Beachtung finden, welche im vorliegenden Fall den positiven Trend zum Gesamtüberleben zusätzlich untermauern.</p> <p>Für die Beurteilung des Nachteils zur Verträglichkeit ist zu beachten, dass ein Großteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE ein anhaltendes Ansprechen auf die Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab zeigt, die schweren und schwerwiegenden UE zum überwiegenden Teil zu Beginn der Therapie auftreten und zu einem großen Teil unter Anwendung der etablierten Behandlungsalgorithmen auch nach 3 bis 4 Wochen wieder abgeklungen sind.</p> <p>Insgesamt ergibt sich basierend auf den neu vorgelegten Daten zur Mortalität und Verträglichkeit sowie unter Beachtung aller</p>	<p>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.</p> <p>Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials der Kombinationstherapie, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für eine Kombinationstherapie abgeleitet werden.</p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 16 der TG)</i></p> <p><u>Berücksichtigung der Änderungen der Fachinformation</u></p> <p>Während der laufenden Nutzenbewertung hat auch die Europäischen 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.</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)
	zusätzlichen Analysen zu diesen Kategorien nach wie vor ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	<p>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</p> <p><u>Ergebnis der Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund kommt der G-BA bei der Gesamtbetrachtung der Sachlage zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. <i>(siehe Seite 17 der TG)</i>
Seite 44, 3. bis 4. Absatz	<p>Ableitung des Zusatznutzens für therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation)</p> <p><u>Anmerkung 1.3: Ipilimumab als Folgetherapie: Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur Verträglichkeit zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab</u></p> <p>B-MS führt im vorgelegten Dossier aus, dass in der RCT CA209-067 ein größerer Anteil an Patienten im Nivolumab-Arm eine systemische Folgetherapie nach Progress erhalten hat als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm (44,3 % vs. 31,8 %). Daraus resultiert im Gesamtüberleben eine Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Hierbei kommt Ipilimumab als Folgetherapie eine besondere Rolle zu, da es Teil der</p>	<p>Anmerkung 1.3: Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur Verträglichkeit zu Ungunsten von Nivolumab/Ipilimumab</p> <p>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.</p> <p>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.</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>Kombinationstherapie ist, und somit hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wurde. So erhielten 26,3 % aller Patienten der Gesamtpopulation aus dem Nivolumab-Arm als Folgetherapie Ipilimumab, wogegen im Kombinations-Arm nur 6,1 % Ipilimumab erhielten. Alle anderen subsequenten Therapien sind balanciert zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Bezogen auf die Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhielten, wurde Ipilimumab bei 59,3 % der Patienten aus dem Nivolumab-Arm eingesetzt. Folglich erhielt ein großer Teil der progredienten Patienten im Verlauf der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms de facto eine Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab.</p> <p>Die durch die Ipilimumab-Folgetherapie entstandene große Imbalance bei den subsequenten Therapien führt dazu, dass die Sequenz aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zur Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab ähnlich einem Cross-over zu werten ist. Zu berücksichtigen ist dabei zusätzlich, dass die</p>	<p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 6-7 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>Verträglichkeit im Gegensatz zum Gesamtüberleben auf den Zeitraum bis 30 bzw. 100 Tage nach Progression erhoben wurde. Dies wiederum führt in zweierlei Hinsicht zu einer Verzerrung bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie zu Ungunsten der Kombinationstherapie: Während für den Endpunkt Gesamtüberleben die Effekte der Folgetherapien miterfasst wurden, ist dies für den Endpunkt Verträglichkeit nicht der Fall. So erscheint der Vorteil beim Gesamtüberleben geringer, der Nachteil bei der Verträglichkeit größer. Insgesamt ist dieser Aspekt in der Gesamtschau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gegenüber den Ergebnissen zur Verträglichkeit des betrachteten Vergleichs zu berücksichtigen.</p> <p>Das IQWiG folgt dieser Einschätzung nicht, da der Einsatz von Antikörpern wie Ipilimumab gegen das zytotoxische-T-Lymphozyten-Antigen (CTLA)-4 nach Progression unter einer Anti-PD-1-Antikörper-Therapie zulassungskonform sei und durch Leitlinien empfohlen werde [2, 19-21]. Ein derartiger Einsatz sei somit als leitlinienkonforme Folgetherapie innerhalb eines Behandlungsregimes und nicht wie ein Behandlungswechsel zur</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>Kombinationstherapie zu bewerten (Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.44 [1]).</p> <p>Nach Ansicht von B-MS ist diese Begründung des IQWiG für die vorliegende Situation nicht angemessen. Die Position von B-MS, die Begründungen und die vorgeschlagenen Änderungen werden im Folgenden dargestellt:</p> <p>B-MS stimmt zu, dass der Einsatz von Ipilimumab nach Progress unter einem PD-1-inhibierenden Antikörper wie Nivolumab zulassungskonform ist und den Empfehlungen der Leitlinien entspricht. Dennoch ist die Folgetherapie mit Ipilimumab nach einem Progress unter Nivolumab in der RCT CA209-067 aufgrund der oben genannten Aspekte ähnlich einem Cross-over zu werten: Alle anderen subsequenten Therapien außer Ipilimumab sind balanciert zwischen den beiden Behandlungsarmen, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Effektivität ausgleichen. Für Ipilimumab ist dies nicht der Fall. Daher muss die resultierende Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab für die Gesamtschau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und der</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>Verträglichkeit für die Bewertung des Zusatznutzens Beachtung finden.</p> <p>Dies ist insbesondere erforderlich vor dem Hintergrund, dass die Sequenz aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab auch im Versorgungsalltag eine Rolle spielt [22]. Denn unabhängig davon, ob Nivolumab zunächst als Monotherapie eingesetzt wird und Ipilimumab als Folgetherapie oder Nivolumab direkt in Kombination mit Ipilimumab, ist von einer erhöhten Belastung durch UE im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie auszugehen. Dies wurde in der Studie CA209-064 – in der die Effektivität und Verträglichkeit einer Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab gegenüber Ipilimumab gefolgt von Nivolumab untersucht wurde – gezeigt und ausführlich in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 E des vorgelegten Dossiers beschrieben [6, 22-24].</p> <p>Eine erhöhte Belastung durch UE ist somit sowohl unter der Kombinationstherapie als auch unter der im Versorgungsalltag häufig erfolgenden Sequenztherapie im Verlauf der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zumeist unvermeidbar. Da 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)
	<p>Gesamtüberleben wie beschrieben der Einfluss von Folgetherapien miterfasst wird, wird aufgrund des großen Anteils an Patienten mit Ipilimumab als Folgetherapie im Nivolumab-Arm in der Studie CA209-067 für diesen Endpunkt de facto die Kombinationstherapie mit der Sequenztherapie aus Nivolumab und Ipilimumab verglichen. Die Ergebnisse der Studie zeigen deutlich einen positiven Trend für einen Vorteil für die Kombination gegenüber der Sequenz beim Gesamtüberleben (siehe Anmerkung 1.2 und Modul 4 E des vorgelegten Dossiers [6]). Auch das Progressionsfreie Überleben und das Ansprechen ist aber unter der Kombinationstherapie gegenüber Nivolumab signifikant besser. Bei ähnlich hoher Belastung der Patienten durch UE unter beiden Therapieoptionen, aber einem Vorteil für die Kombinationstherapie beim Gesamtüberleben, ist in der ersten Therapielinie folglich der Einsatz der Kombinationstherapie gegenüber der Sequenztherapie zu bevorzugen.</p> <p>Auch von der EMA wurde die Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch Folgetherapien als relevant für die Bewertung der Behandlungseffekte der Kombinationstherapie</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>gegenüber der Nivolumab-Monotherapie angesehen [5].</p> <p>Fazit:</p> <p>Ein großer Teil der Patienten im Nivolumab-Arm erhielt nach Progress als Folgetherapie Ipilimumab und somit de facto eine Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab. Da Ipilimumab Bestandteil der Kombinationstherapie ist, kam Ipilimumab als Folgetherapie hauptsächlich für den Nivolumab-Arm infrage. Dadurch entstanden große Imbalancen bei den subsequenten Therapien. Die daraus resultierende Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie muss für die Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur Verträglichkeit Berücksichtigung finden. Ohne diese Berücksichtigung erscheint der Vorteil beim Gesamtüberleben geringer und der Nachteil bei der Verträglichkeit größer. Insbesondere hinsichtlich der Einordnung der Ergebnisse zur Verträglichkeit ist dieser Aspekt zu beachten, da sich auch für die im Versorgungsalltag häufig eingesetzte Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab eine</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>erhöhte Belastung durch UE zeigt.</p> <p><u>Ableitung des Zusatznutzens für therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation): Zusammenfassung und vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Der Zusatznutzen für die BRAFWt-Teilpopulation ist anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation abzuleiten. In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung der zwar noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben, die aber einen deutlich positiven Trend für die Kombinationstherapie aufzeigen, in Kombination mit der Analyse der HR über die Zeit, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Untermauert wird der Zusatznutzen insbesondere durch die zusätzlich vorgelegten positiven Ergebnisse zum PFS und zum Ansprechen, auch für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE, sowie durch die Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab durch den großen Einsatz von Ipilimumab als Folgetherapie nur im Nivolumab-Arm.</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 17, 2. Absatz und Seite 42, 6. Absatz	<p>Angaben zu Therapieabbrüchen in der Studie CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation</p> <p>Das IQWiG merkt bzgl. der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene an, dass für die Teilpopulation der BRAFwt-Patienten keine Angaben zu Therapieabbrüchern vorlägen und daher ähnlich hohe Anteile von Abbruchern und ähnliche Verteilungen von Abbruchgründen wie in der Gesamtpopulation nicht auszuschließen seien, welche potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen der Endpunkte seien. Zudem bestünden starke Unterschiede zwischen den Armen (Dossierbewertung A17-27, Nivolumab, S.42 [1]). B-MS legt Daten zum Anteil von Therapieabbrüchern und Therapieabbruchgründen zum 36-Monats-Datenschnitt für die Gesamtpopulation und die BRAFwt-Teilpopulation vor (Tabelle 21, Tabelle 22).</p> <p>Die vorgelegten Daten zeigen keine maßgeblichen Unterschiede in den Anteilen von Therapieabbrüchern und Therapieabbruchgründen für die Gesamtpopulation zwischen dem 28- und dem 36-Monats-Datenschnitt (Tabelle 21, [25]). Weiterhin</p>	<p>Angaben zu Therapieabbrüchen in der Studie CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation:</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>zeigt sich, dass die Anteile von Therapieabbrechern und Therapieabbruchgründen für die BRAFwt-Teilpopulation zum 36-Monats-Datenschnitt insgesamt ähnlich sind zu den Anteilen in der Gesamtpopulation.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Unsicherheit über den Anteil von Therapieabbrechern und Therapieabbruchgründe in der BRAFwt-Teilpopulation wurde durch die vorgelegten Angaben zu Therapieabbrechern ausgeräumt.</p>	

Ergänzende Informationen (diese gehören nicht zu Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen)

1 Ableitung des Zusatznutzens für therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation)

Anmerkung 1.2: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen – Mortalität

Tabelle 8: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR (95 %-KI) ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
314	139 (44,3)	175 (55,7)	N.A. (38,18; N.A.)	316	158 (50,0)	158 (50,0)	37,59 (29,08; N.A.)	0,858 (0,683; 1,079)	0,1892	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 = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (2) Cox-Modell stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
 (3) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 9: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR (95 %-KI) ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
213	104 (48,8)	109 (51,2)	39,06 (27,60; N.A.)	216	115 (53,2)	101 (46,8)	34,37 (23,46; N.A.)	0,901 (0,691; 1,176)	0,4416	4,69

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

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

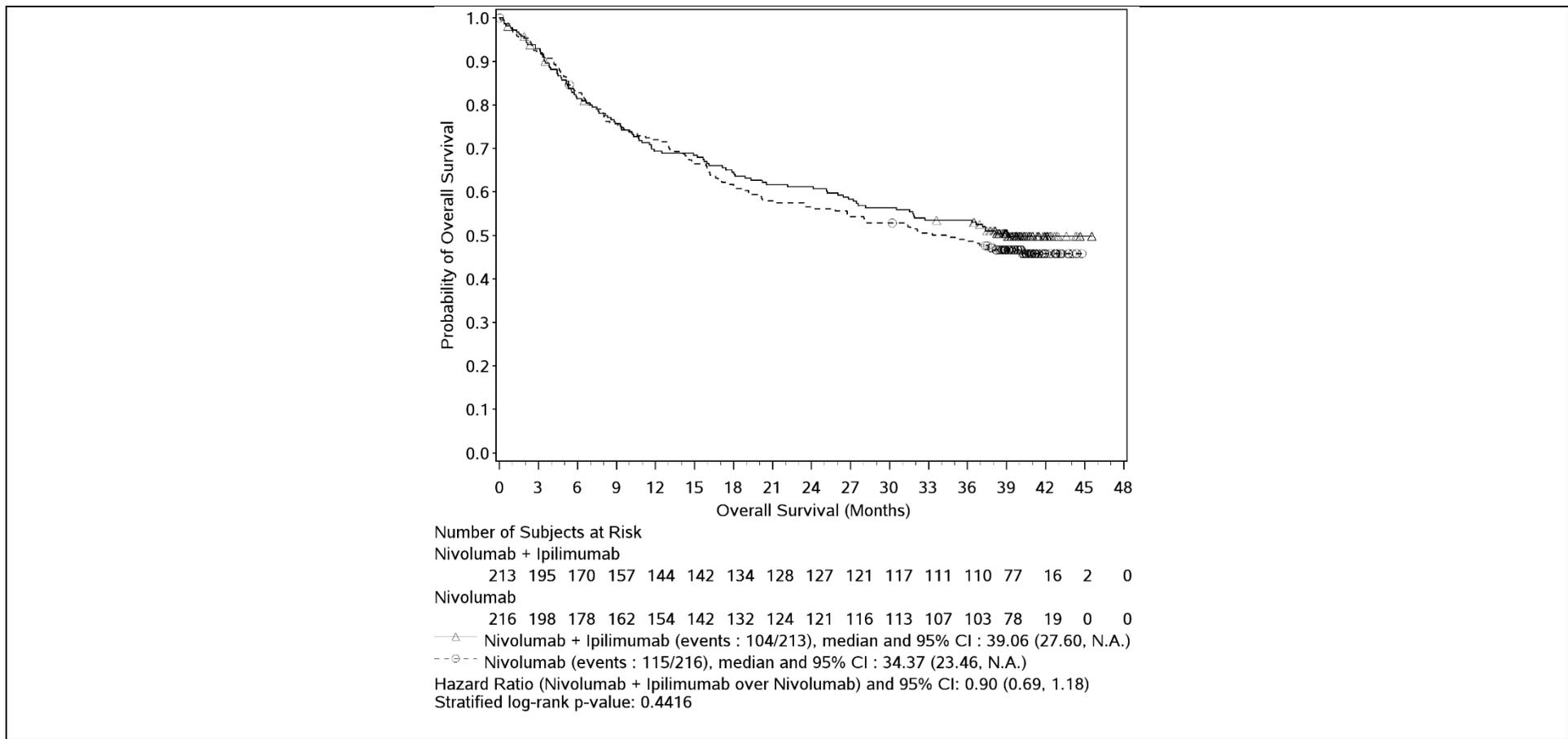


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

Tabelle 10: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

	Nivo+Ipi N = 314	Nivo N = 316
Erhebungszeitpunkte	Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾	Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾
6 Monate	85,5 (81,1; 89,0)	85,3 (80,8; 88,8)
9 Monate	80,0 (75,1; 84,1)	78,8 (73,8; 83,0)
12 Monate	73,2 (67,9; 77,8)	74,3 (69,1; 78,8)
18 Monate	67,7 (62,2; 72,6)	65,2 (59,6; 70,2)
24 Monate	64,2 (58,5; 69,2)	58,7 (53,0; 64,0)
36 Monate	58,0 (52,3; 63,3)	51,6 (45,8; 57,0)
Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.		

Tabelle 11: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

	Nivo+Ipi N = 213	Nivo N = 216
Erhebungszeitpunkte	Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾	Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾
6 Monate	81,4 (75,5; 86,1)	83,2 (77,5; 87,6)
9 Monate	75,7 (69,2; 80,9)	75,8 (69,5; 81,0)
12 Monate	69,4 (62,6; 75,2)	72,0 (65,5; 77,5)
18 Monate	64,6 (57,7; 70,6)	61,7 (54,9; 67,9)
24 Monate	61,2 (54,2; 67,4)	56,6 (49,7; 62,9)
36 Monate	53,5 (46,5; 60,0)	48,6 (41,8; 55,1)
Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.		

Tabelle 12: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR (95 %-KI) ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
314	179 (57,0)	135 (43,0)	11,50 (8,74; 19,32)	316	199 (63,0)	117 (37,0)	6,93 (5,13; 9,69)	0,788 (0,643; 0,965)	0,0221	4,57

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 randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben

- (1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (2) Cox-Modell stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
- (3) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 13: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR (95 %-KI) ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
213	122 (57,3)	91 (42,7)	11,17 (8,34; 20,04)	216	132 (61,1)	84 (38,9)	7,89 (4,21; 14,29)	0,861 (0,672; 1,103)	0,2428	3,28

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

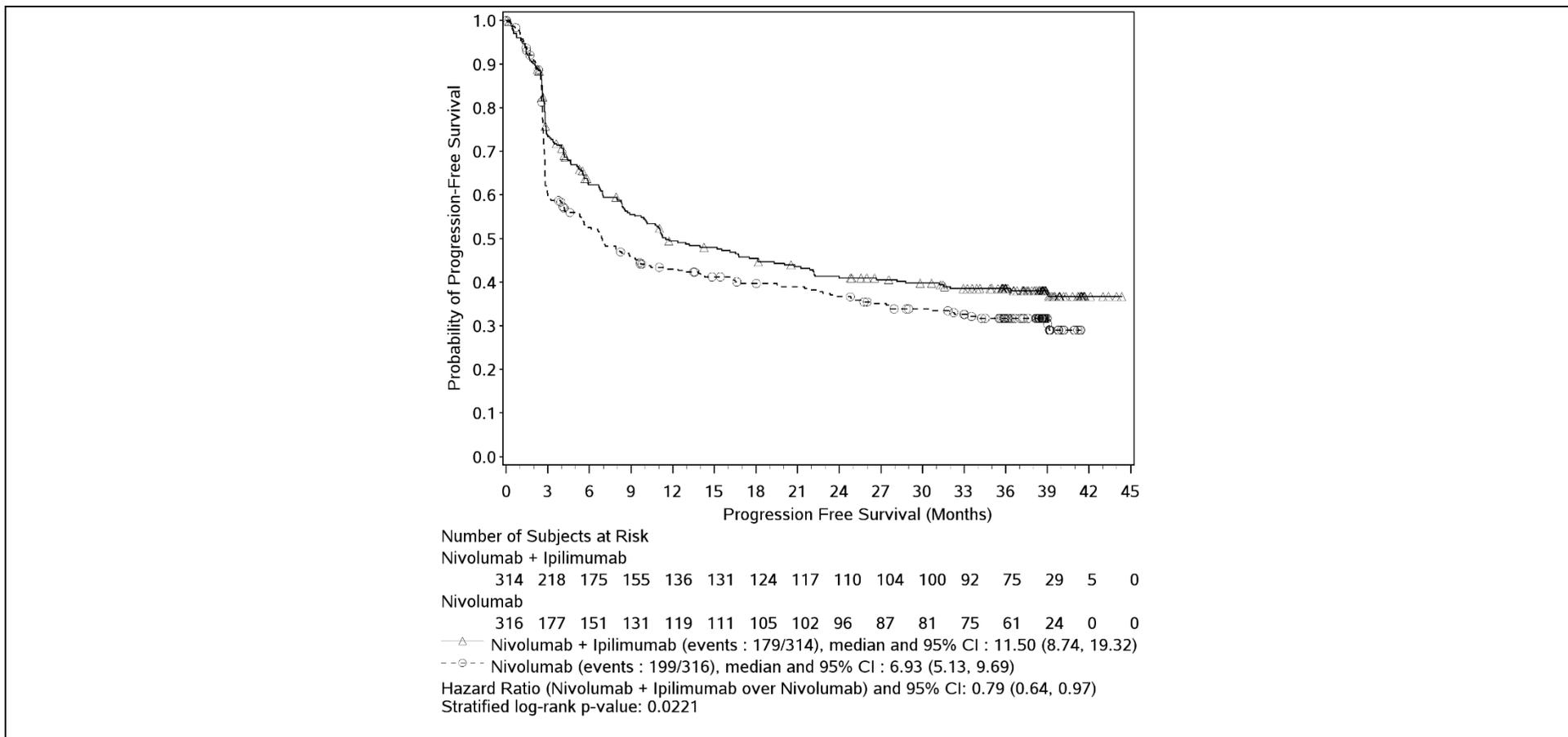


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

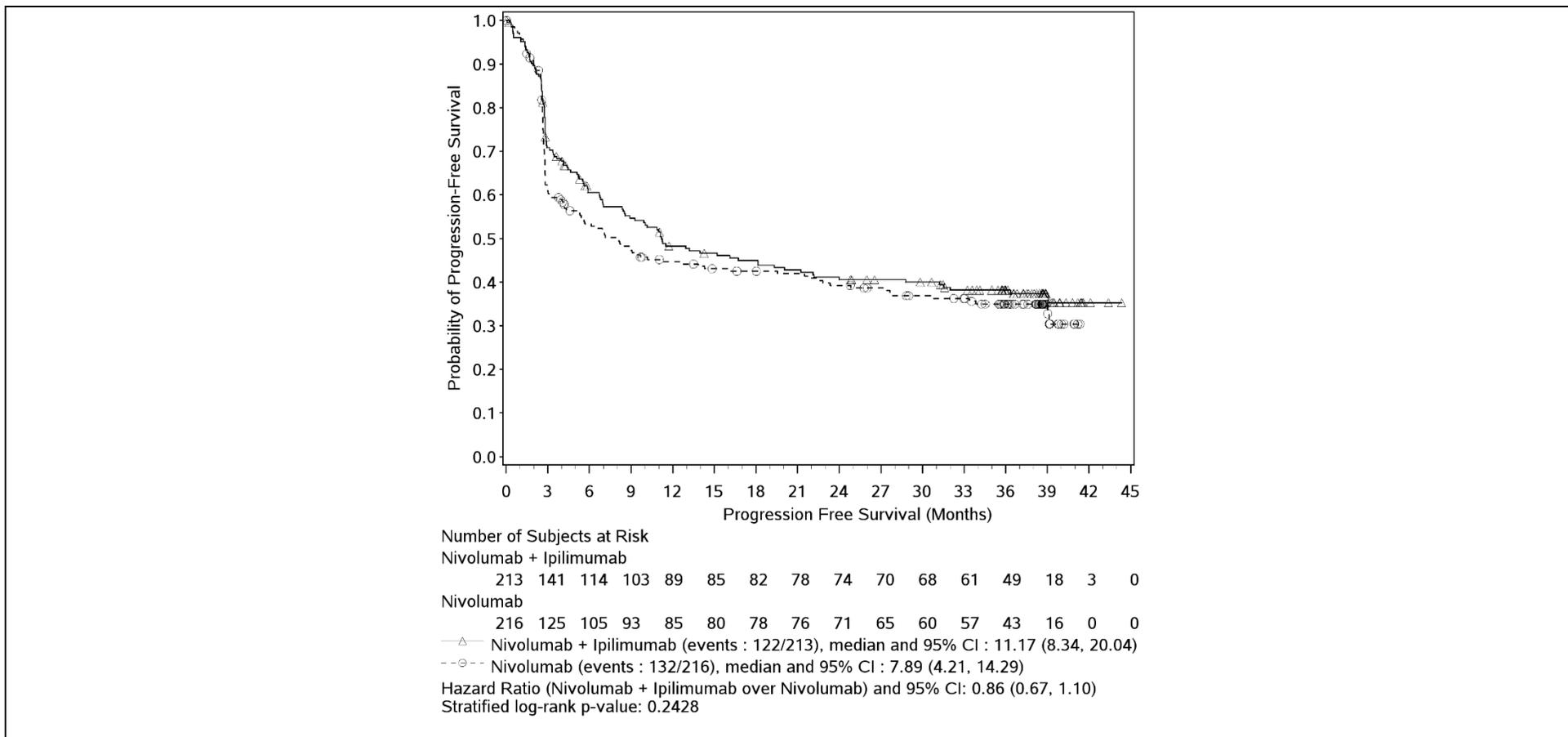


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

Tabelle 14: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

Objektive Ansprechrate	Nivo+Ipi		Nivo		Nivo+Ipi vs. Nivo			
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	OR (95 %-KI) ⁽¹⁾	RR (95 %-KI) ⁽¹⁾ RRR (95 %-KI) ⁽²⁾	ARR (95 %-KI) ⁽¹⁾	p-Wert ⁽³⁾
	314	183 (58,3)	316	140 (44,3)	1,80 (1,30; 2,49)	1,31 (1,13; 1,53) 0,76 (0,66; 0,89)	0,14 (0,06; 0,21)	0,0004

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR, RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 15: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

Objektive Ansprechrate	Nivo+Ipi		Nivo		Nivo+Ipi vs. Nivo			
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	OR (95 %-KI) ⁽¹⁾	RR (95 %-KI) ⁽¹⁾ RRR (95 %-KI) ⁽²⁾	ARR (95 %-KI) ⁽¹⁾	p-Wert ⁽³⁾
	213	115 (54,0)	216	101 (46,8)	1,35 (0,91; 2,00)	1,15 (0,96; 1,38) 0,87 (0,72; 1,04)	0,07 (-0,02; 0,16)	0,1293

ARR = absolute Risikoreduktion; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR, RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

	Nivo+Ipi N = 314	Nivo N = 316
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	61 (19,4)	52 (16,5)
Partielles Ansprechen (PR)	122 (38,9)	88 (27,8)
Stabile Erkrankung (SD)	38 (12,1)	31 (9,8)
Progression (PD)	74 (23,6)	121 (38,3)
Nicht bestimmbar	19 (6,1)	24 (7,6)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾	183/314 (58,3)	140/316 (44,3)
(95 %-KI) ⁽³⁾	(52,6; 63,8)	(38,7; 50,0)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)⁽¹⁾:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	94 (29,9)	71 (22,5)
Innerhalb der ersten 6 Monate	166 (52,9)	127 (40,2)
Innerhalb der ersten 12 Monate	179 (57,0)	137 (43,4)
Gesamt	183 (58,3)	140 (44,3)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)⁽⁴⁾	115/183 (62,8)	89/140 (63,6)
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung</p> <p>(1) Lt. RECIST Version 1.1.</p> <p>(2) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).</p> <p>(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.</p> <p>(4) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.</p>		

Tabelle 17: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

	Nivo+Ipi N = 213	Nivo N = 216
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	38 (17,8)	39 (18,1)
Partielles Ansprechen (PR)	77 (36,2)	62 (28,7)
Stabile Erkrankung (SD)	27 (12,7)	18 (8,3)
Progression (PD)	53 (24,9)	81 (37,5)
Nicht bestimmbar	18 (8,5)	16 (7,4)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾	115/213 (54,0)	101/216 (46,8)
(95 %-KI) ⁽³⁾	(47,0; 60,8)	(40,0; 53,6)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)⁽¹⁾:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	58 (27,2)	48 (22,2)
Innerhalb der ersten 6 Monate	101 (47,4)	91 (42,1)
Innerhalb der ersten 12 Monate	111 (52,1)	98 (45,4)
Gesamt	115 (54,0)	101 (46,8)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)⁽⁴⁾	73/115 (63,5)	67/101 (66,3)
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung</p> <p>(1) Lt. RECIST Version 1.1.</p> <p>(2) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).</p> <p>(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.</p> <p>(4) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.</p>		

1 Ableitung des Zusatznutzens für therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation)

Anmerkung 1.2: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen – Verträglichkeit

Tabelle 18: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende		Behandlungszeitraum (Monate)					Total n/N (%)
		0 - 3 n/N (%)	> 3 - 6 n/N (%)	> 6 - 9 n/N (%)	> 9 - 12 n/N (%)	> 12 - Behandlungsende ⁽¹⁾ n/N (%)	
Jegliches UE	Nivo+Ipi	209/212 (98,6)	108/134 (80,6)	61/81 (75,3)	50/69 (72,5)	55/59 (93,2)	211/212 (99,5)
	Nivo	205/215 (95,3)	138/181 (76,2)	91/126 (72,2)	82/106 (77,4)	88/92 (95,7)	214/215 (99,5)
UE Grad ≥ 3	Nivo+Ipi	137/212 (64,6)	45/134 (33,6)	7/81 (8,6)	11/69 (15,9)	28/59 (47,5)	168/212 (79,2)
	Nivo	64/215 (29,8)	27/181 (14,9)	19/126 (15,1)	16/106 (15,1)	40/92 (43,5)	126/215 (58,6)
Schwerwiegende UE	Nivo+Ipi	132/212 (62,3)	30/134 (22,4)	6/81 (7,4)	6/69 (8,7)	22/59 (37,3)	157/212 (74,1)
	Nivo	47/215 (21,9)	17/181 (9,4)	14/126 (11,1)	7/106 (6,6)	33/92 (35,9)	97/215 (45,1)
Therapieabbruch wegen UE	Nivo+Ipi	72/212 (34,0)	13/134 (9,7)	3/81 (3,7)	3/69 (4,3)	14/59 (23,7)	103/212 (48,6)
	Nivo	15/215 (7,0)	7/181 (3,9)	5/126 (4,0)	3/106 (2,8)	14/92 (15,2)	43/215 (20,0)

Ipi = Ipilimumab; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Zeitintervall > 3 Monate, maximale Behandlungsdauer 45 Monate.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

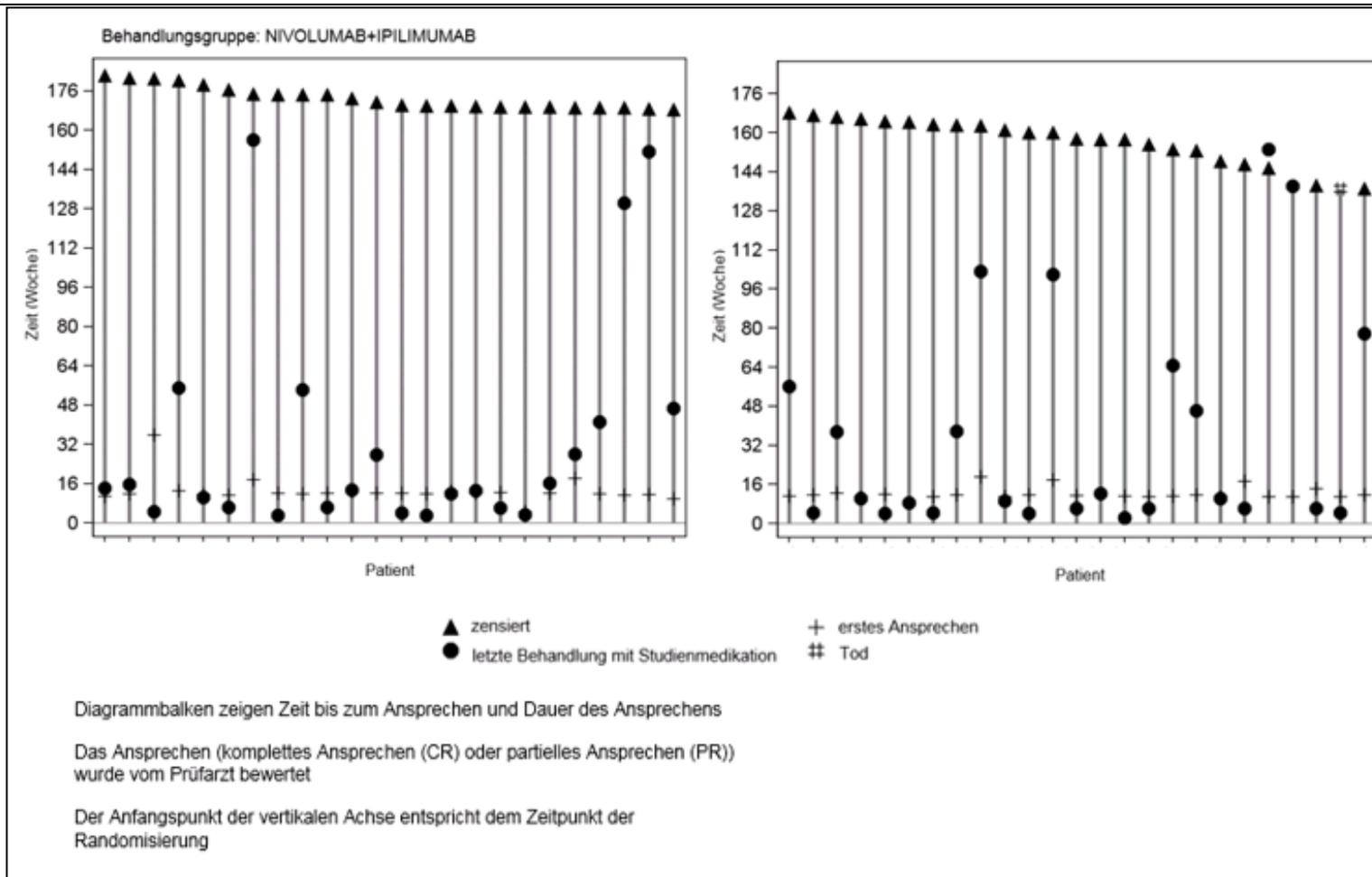
	Nivo+Ipi N = 150⁽¹⁾	Nivo N = 59⁽¹⁾
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽²⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	30 (20,0)	11 (18,6)
Partielles Ansprechen (PR)	68 (45,3)	25 (42,4)
Stabile Erkrankung (SD)	19 (12,7)	4 (6,8)
Progression (PD)	25 (16,7)	11 (18,6)
Nicht bestimmbar	8 (5,3)	8 (13,6)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽³⁾	98/150 (65,3)	36/59 (61,0)
(95 %-KI) ⁽⁴⁾	(57,1; 72,9)	(47,4; 73,5)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)⁽²⁾:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	55 (36,7)	19 (32,2)
Innerhalb der ersten 6 Monate	92 (61,3)	36 (61,0)
Innerhalb der ersten 12 Monate	97 (64,7)	36 (61,0)
Gesamt	98 (65,3)	36 (61,0)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)⁽⁵⁾	60/98 (61,2)	19/36 (52,8)
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung</p> <p>(1) Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)). Anzahl der Patienten, die mindestens eine Behandlung erhalten haben (All treated Population): Nivo+Ipi = 313; Nivo = 313.</p> <p>(2) Lt. RECIST Version 1.1.</p> <p>(3) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).</p>		

- (4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.
- (5) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

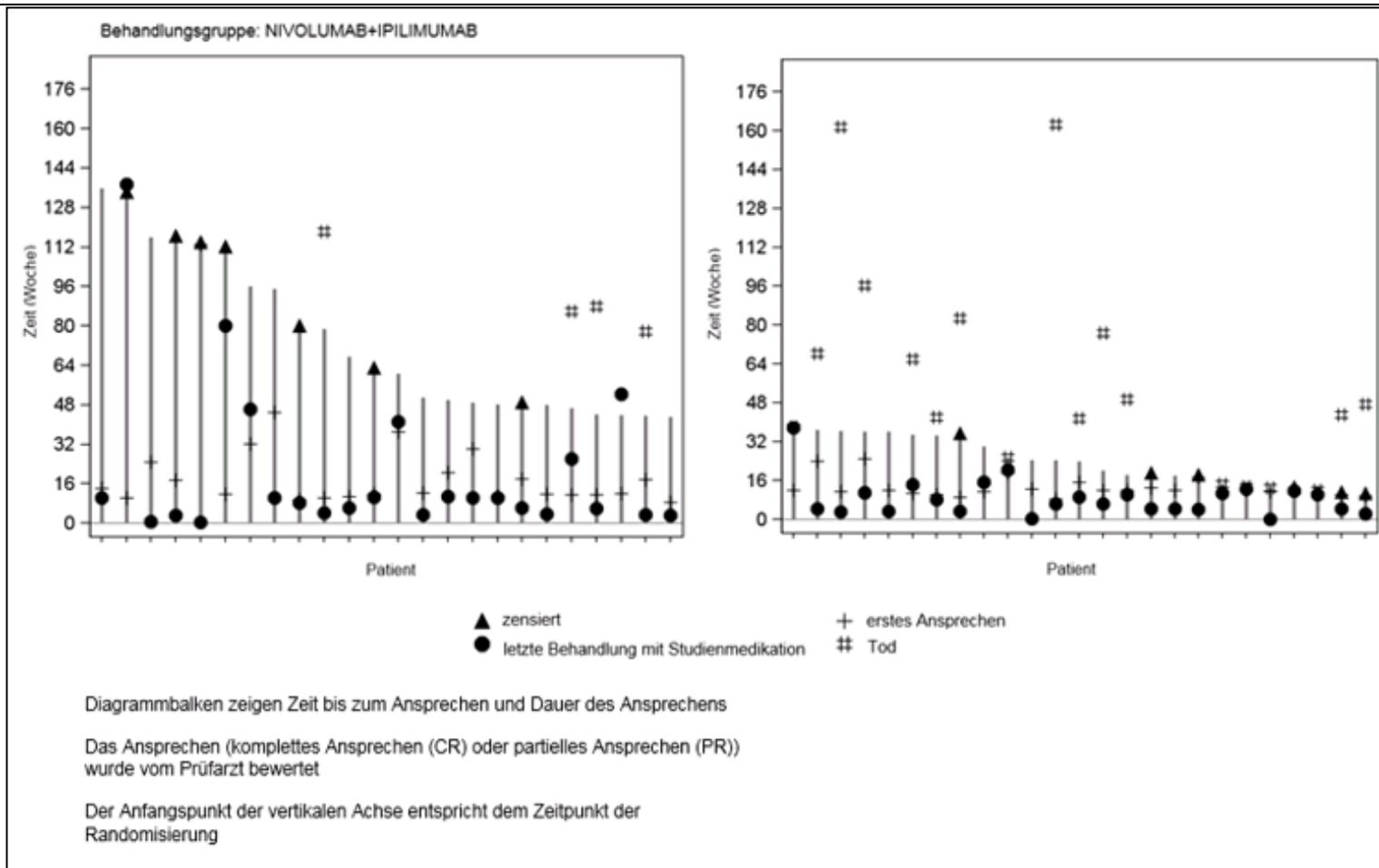
Tabelle 20: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

	Nivo+Ipi N = 99⁽¹⁾	Nivo N = 39⁽¹⁾
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽²⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	21 (21,2)	8 (20,5)
Partielles Ansprechen (PR)	42 (42,4)	15 (38,5)
Stabile Erkrankung (SD)	12 (12,1)	2 (5,1)
Progression (PD)	16 (16,2)	7 (17,9)
Nicht bestimmbar	8 (8,1)	7 (17,9)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽³⁾	63/99 (63,6)	23/39 (59,0)
(95 %-KI) ⁽⁴⁾	(53,4; 73,1)	(42,1; 74,4)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)⁽²⁾:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	32 (32,3)	10 (25,6)
Innerhalb der ersten 6 Monate	58 (58,6)	23 (59,0)
Innerhalb der ersten 12 Monate	62 (62,6)	23 (59,0)
Gesamt	63 (63,6)	23 (59,0)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)⁽⁵⁾	42/63 (66,7)	11/23 (47,8)
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung</p> <p>(1) Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)). Anzahl der Patienten, die mindestens eine Behandlung erhalten haben (All treated Population): Nivo+Ipi = 212; Nivo = 215.</p> <p>(2) Lt. RECIST Version 1.1.</p> <p>(3) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).</p>		

- (4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.
- (5) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.



Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (Gesamtpopulation); Fortsetzung: siehe nächste Seite



Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (Gesamtpopulation); siehe auch vorherige Seite

Abbildung 7: Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

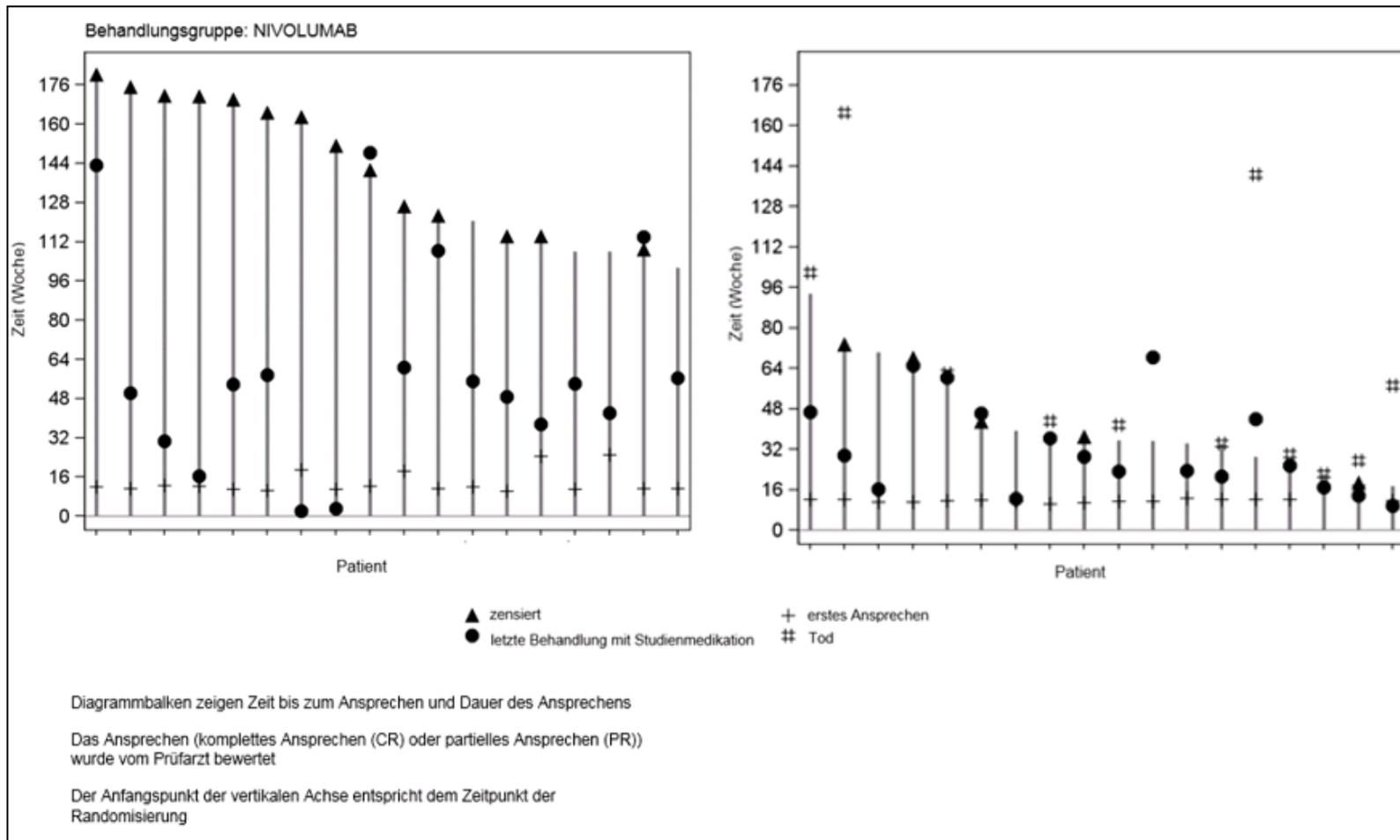
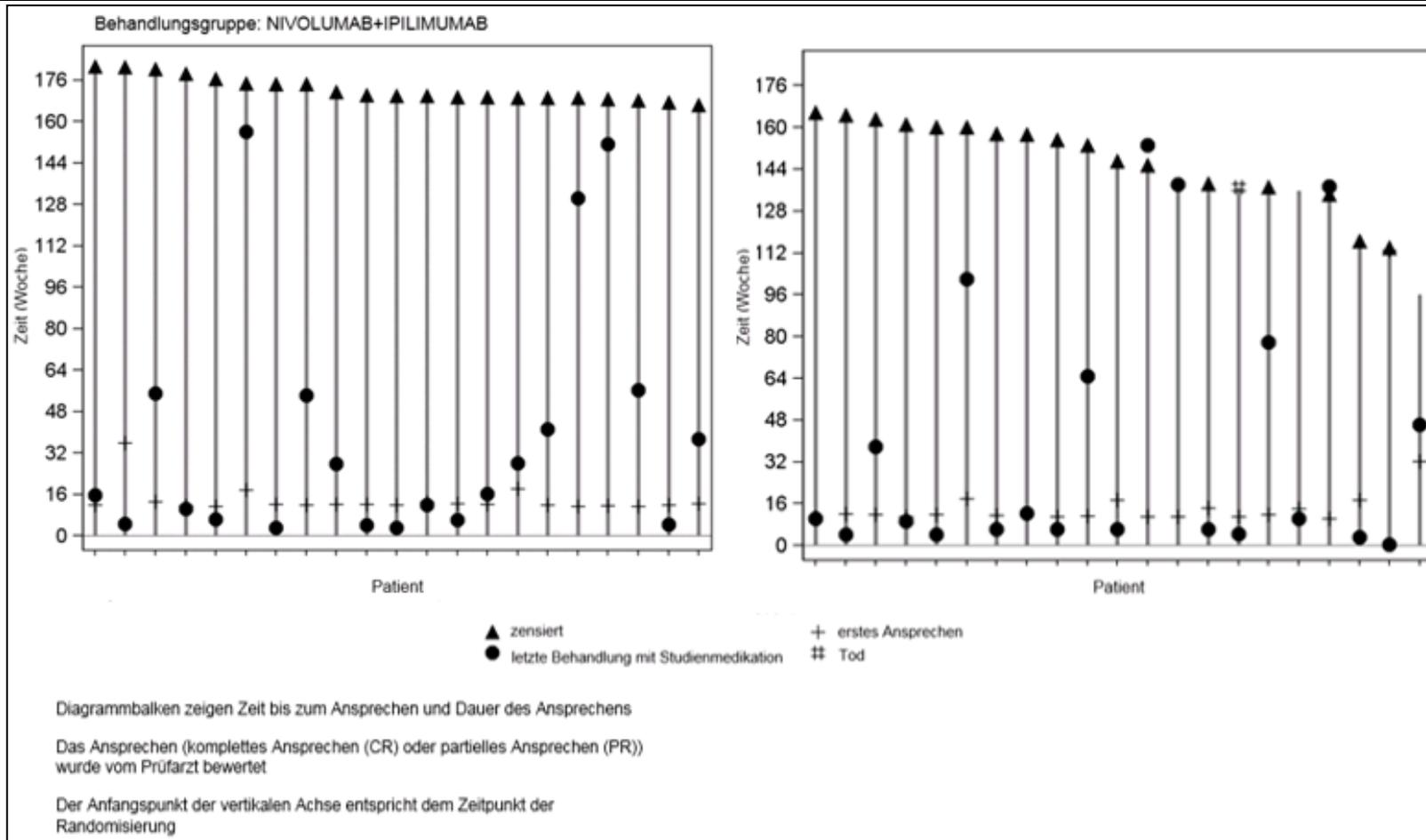
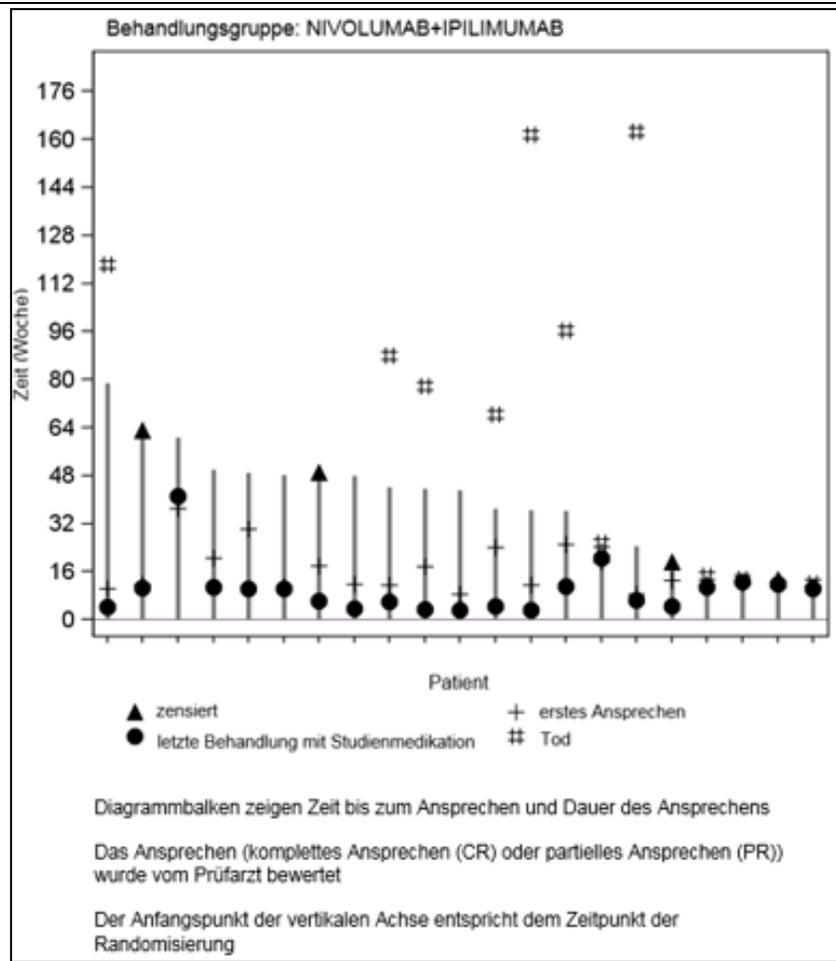


Abbildung 8: Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt



Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation)
– 36-Monats-Datenschnitt; Fortsetzung: siehe nächste Seite



Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt; siehe auch vorherige Seite

Abbildung 9: Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

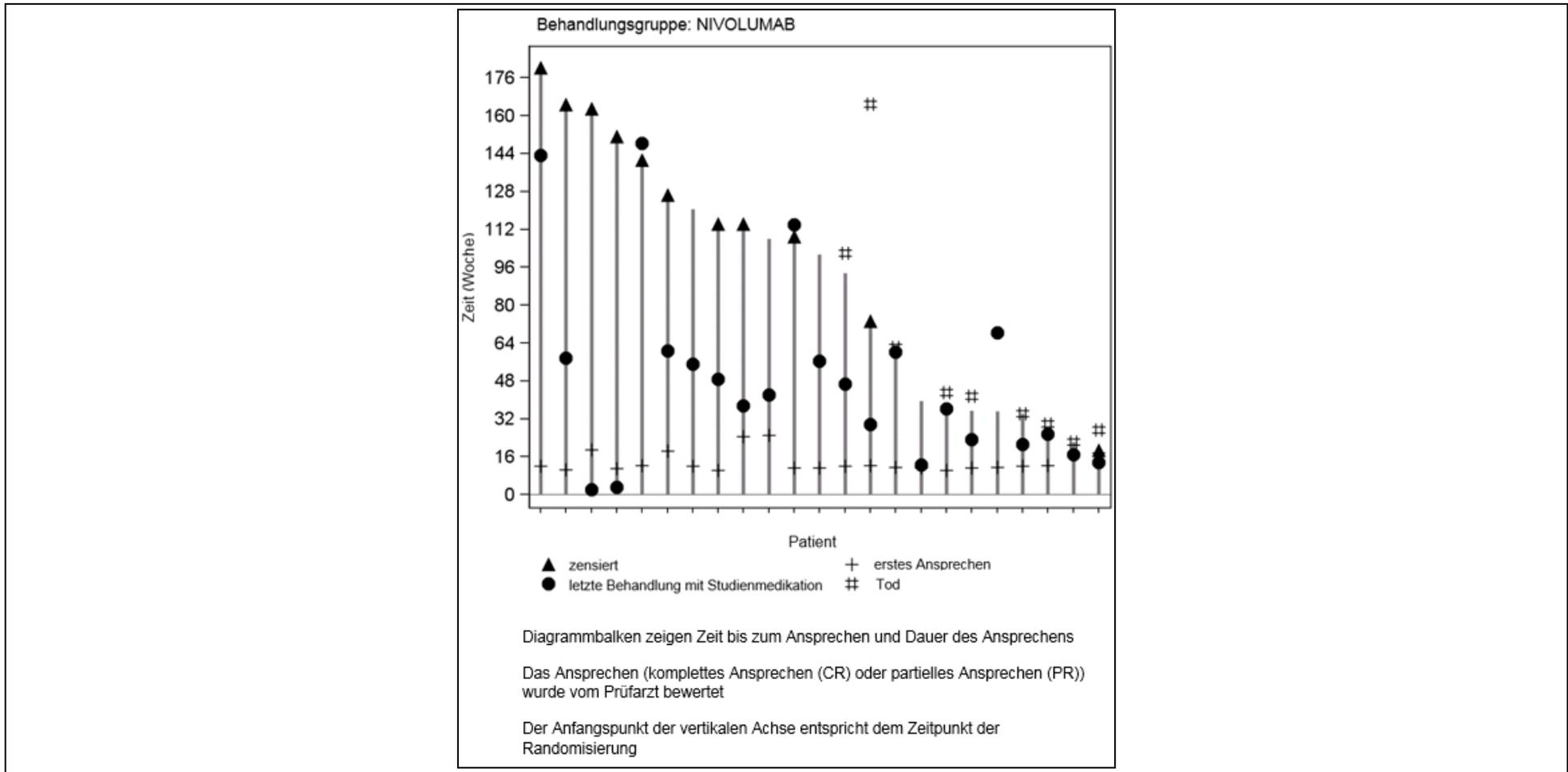


Abbildung 10: Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – 36-Monats-Datenschnitt

2 Angaben zu Therapieabbrüchen in der Studie CA209-067 für die BRAFWt-Teilpopulation

Tabelle 21: Angaben zu Therapieabbrüchen für die Gesamtpopulation aus CA209-067 – 36-Monats-Datenschnitt

	Nivo+Ipi N = 313⁽¹⁾	Nivo N = 313⁽¹⁾	Total N = 626⁽¹⁾
	n (%)⁽²⁾	n (%)⁽²⁾	n (%)⁽²⁾
Patienten in der Therapieperiode zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017	25 (8,0)	48 (15,3)	73 (11,7)
Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017	288 (92,0)	265 (84,7)	553 (88,3)
Gründe:			
• Progress	90 (28,8)	174 (55,6)	264 (42,2)
• Toxizität	131 (41,9)	42 (13,4)	173 (27,6)
• Tod	4 (1,3)	1 (0,3)	5 (0,8)
• UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation	18 (5,8)	8 (2,6)	26 (4,2)
• Patientenwunsch Behandlungsabbruch	24 (7,7)	24 (7,7)	48 (7,7)
• Einverständnis zurückgezogen	3 (1,0)	0	3 (0,5)
• Lost to Follow up	0	1 (0,3)	1 (0,2)
• Maximaler klinischer Nutzen	12 (3,8)	12 (3,8)	24 (3,8)
• Schlechte/keine Compliance	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
• Schwangerschaft	0	0	0
• Studienkriterien treffen nicht mehr zu	1 (0,3)	0	1 (0,2)
• Administrative Gründe des Sponsors	0	0	0
• Andere Gründe	4 (1,3)	2 (0,6)	6 (1,0)
Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017	170 (54,3)	149 (47,6)	319 (51,0)
Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017	143 (45,7)	164 (52,4)	307 (49,0)
Ipi = Ipilimumab; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl behandelter Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Alle behandelten Patienten (All treated Population).			
(2) Prozentangaben basierend auf der All treated Population.			

Tabelle 22: Angaben zu Therapieabbrüchen für die BRAFwt-Teilpopulation aus CA209-067 – 36-Monats-Datenschnitt

	Nivo+Ipi N = 212⁽¹⁾	Nivo N = 215⁽¹⁾	Total N = 427⁽¹⁾
	n (%)⁽²⁾	n (%)⁽²⁾	n (%)⁽²⁾
Patienten in der Therapieperiode zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017	14 (6,6)	35 (16,3)	49 (11,5)
Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017	198 (93,4)	180 (83,7)	378 (88,5)
Gründe:			
• Progress	65 (30,7)	117 (54,4)	182 (42,6)
• Toxizität	85 (40,1)	26 (12,1)	111 (26,0)
• Tod	4 (1,9)	1 (0,5)	5 (1,2)
• UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation	16 (7,5)	7 (3,3)	23 (5,4)
• Patientenwunsch Behandlungsabbruch	11 (5,2)	19 (8,8)	30 (7,0)
• Einverständnis zurückgezogen	3 (1,4)	0	3 (0,7)
• Lost to Follow up	0	1 (0,5)	1 (0,2)
• Maximaler klinischer Nutzen	9 (4,2)	8 (3,7)	17 (4,0)
• 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 24.05.2017	104 (49,1)	97 (45,1)	201 (47,1)
Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017	108 (50,9)	118 (54,9)	226 (52,9)
Ipi = Ipilimumab; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl behandelter Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Alle behandelten Patienten (All treated Population).			
(2) Prozentangaben basierend auf der All treated Population.			

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 540; Stand: 13.09.2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1963/2017-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-295.pdf. Aufgerufen am: 05.10.2017.
2. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2016. 2016. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 05.10.2017.
3. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 05.10.2017.
4. 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: 05.10.2017.
5. European Medicines Agency. Type II variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. 18 May 2017. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0032. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.
6. 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: 14.06.2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1962/2017-06-14_Modul4E_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 05.10.2017.
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2017. Adresse: <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>. Aufgerufen am: 05.10.2017.
8. clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases (ABC). NCT02374242 [Internet]. 2017. Adresse: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02374242?term=CA209-170&rank=1>. Aufgerufen am: 05.10.2017.

9. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, Lo S, Guminski AD, Brown MP, et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(suppl; abstr 9508).
10. Rauschenberg R, Tabatabai G, Troost EG, Garzarolli M, Beisert S, Meier F. Hirnmetastasen des malignen Melanoms: Therapiebesonderheiten. *Hautarzt*. 2016;67(7):536-43.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 432; Stand: 12.09.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf. Aufgerufen am: 05.10.2017.
12. 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. Aufgerufen am: 05.10.2017.
13. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1345-56.
14. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma; Supplementary Appendix. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1345-56.
15. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grunwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treatment Reviews*. 2016;45:7-18.
16. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;JCO2017732289.

17. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *European Journal of Cancer*. 2017;82:80-91.
18. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;JCO2016721167.
19. 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*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
20. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 1.2017. 2016. Adresse: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Aufgerufen am: 05.10.2017.
21. Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Cutaneous Melanoma Algorithms. 2016. Adresse: <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma/eUpdate-Algorithms>. Aufgerufen am: 05.10.2017.
22. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *European Journal of Cancer*. 2017;75:47-55.
23. clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. 2017. Adresse: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783938>. Aufgerufen am: 05.10.2017.
24. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL, Jr., Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2016;17(7):943-55.
25. Bristol-Myers Squibb. NIVOLUMAB Final Clinical Study Report for Study CA209067. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPIILIMUMAB VERSUS IPIILIMUMAB MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 14.12.2016. 2016.

5.2 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 04. Oktober 2017 >>
Stellungnahme zu	<<Nivolumab/Opdivo®>>2017-06-15-D-295
Stellungnahme von	<< medac GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wieso bezieht sich das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor. [1]</p> <p>Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt sind, werden in Abhängigkeit des BRAF Status behandelt.</p> <p>Wäre für die BRAF mutierten Patienten die adäquate Vergleichstherapie nicht die Kombination aus einem BRAF Inhibitor (Bsp. Dabrafenib) und MET-Inhibitor (Trametinib) und zumindest im Rahmen dieses Verfahrens zu begründen, wieso ein PD-1 Inhibitor nicht in Betracht gezogen wird?</p>	<p>Relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 3 der TG)</i></p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

- [1] Zweckmäßig Vergleichstherapie des G-BA 2016-06-15_Info-zVT_Nivolumab-Kombi-
Ipilimumab_D-241.pdf

5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	05.10.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab / Ipilimumab®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Suche in Studienregistern</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 40f.):</u></p> <p><i>Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch. Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund: Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [8,9].</i></p> <p><i>Zusammenfassung</i></p> <p><i>Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nach der Untersuchung von Glanville et al. 2014 ist die Sensitivität nicht einzig von der Suchoberfläche (Advanced vs. Basic Search) abhängig, sondern auch von der Suchstrategie. Um eine hohe Sensitivität zu ermöglichen, sollten daher immer verschiedene Ansätze und Register</p>	<p>Suche in Studienregistern:</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geprüft werden (Glanville et al. 2014). Durch die Durchführung der Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund ist daher die Vollständigkeit des Studienpools sichergestellt.</p> <p>Weiterhin hat die vom IQWiG selbst durchgeführte Suche keine weiteren Erkenntnisse hervorgebracht, so dass die Güte der Sensitivität der durchgeführten Suche im ICTRP Search Portal ausreichend ist und vom IQWiG selbst belegt wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Suchstrategie ist geeignet, um die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.</p>	
<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 54):</u></p> <p><i>Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Punkte führen jedoch zu Unsicherheit bezüglich der angenommenen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: [...]</i></p> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in Stadium I und II sind ebenfalls für die Zielpopulation zu berücksichtigen, auch wenn es sich hierbei um einen eher geringen Anteil handelt.</i>	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation:</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Vom IQWiG wurde angemerkt, dass in der Zielpopulation auch Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium I und II zu berücksichtigen seien. Allerdings wird hierbei nicht berücksichtigt, dass der sogenannte mögliche Anteil faktisch nicht besteht bzw. durch die Zulassung nicht eingeschlossen ist.</p> <p>Patienten im Stadium I und II weisen definitionsgemäß keine regionären Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen auf. Die Tumordicke variiert hierbei zwischen weniger als einem Millimeter (<1,0 mm) im Stadium IA bis zu mehr als vier Millimeter (>4,0 mm) mit Ulzeration im Stadium IIC. Primär wird (insbesondere in diesen Stadien) daher das maligne Melanom komplett exziiert. Ausgenommen hiervon sind großflächige Tumore im Gesicht oder akraler Haut, hier wird eine Teilexzision empfohlen. Ist in diesem Stadium eine Resektion nicht durchführbar empfiehlt die Leitlinie die Radiotherapie (AWMF 2016).</p> <p>Nivolumab ist zugelassen „[...] als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert“ (BMS 2017). Als fortgeschrittenes Melanom wird in der Regel ein Tumor mit Fernmetastasierung oder loko-regionaler Metastasierung bezeichnet, dies entspricht dem Stadium III bzw. IV.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung der Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium I bzw. II in der Berechnung der Zielpopulation führt nicht zu einer Unsicherheit bezüglich der angenommenen Anzahl der GKV-Patienten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

1. Bristo-Myers Squibb (BMS). Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2017. 2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. *Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ Version 2.0 - Juli 2016*. Langfassung. 2016. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom_2016-08.pdf.

5.4 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	05.10.2017
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 13.09.2017 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 fernmetastasierten Stadium betrug die durchschnittliche Überlebenszeit von Melanompatienten bis vor einigen Jahren lediglich sechs Monate im Median bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von nur 25 Prozent. Damit gehört das metastasierte Melanom zu den sehr aggressiv verlaufenden Tumorerkrankungen.[2]</p> <p>Mit der Zulassung von Ipilimumab als Immun-Checkpoint-Inhibitor konnte erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem 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 (kombinierte Anwendung von 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>	

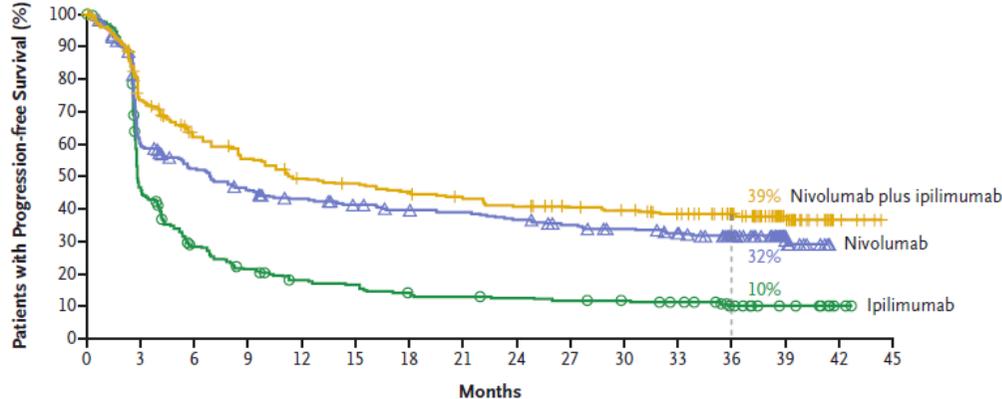
Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 30.5.2016 erfolgte die Zulassung der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab für Patienten mit metastasiertem Melanom in Europa.</p>	
<p>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms</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] In einer kürzlich veröffentlichten Auswertung der 3-Jahres-Überlebensdaten zeigte sich unter der kombinierten Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab eine Gesamtüberlebensrate von 58% verglichen mit 52% (Nivolumab Monotherapie) bzw. 34% (Ipilimumab Monotherapie).[10]</p>	<p>Relevante Teilpopulation:</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden 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.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p>

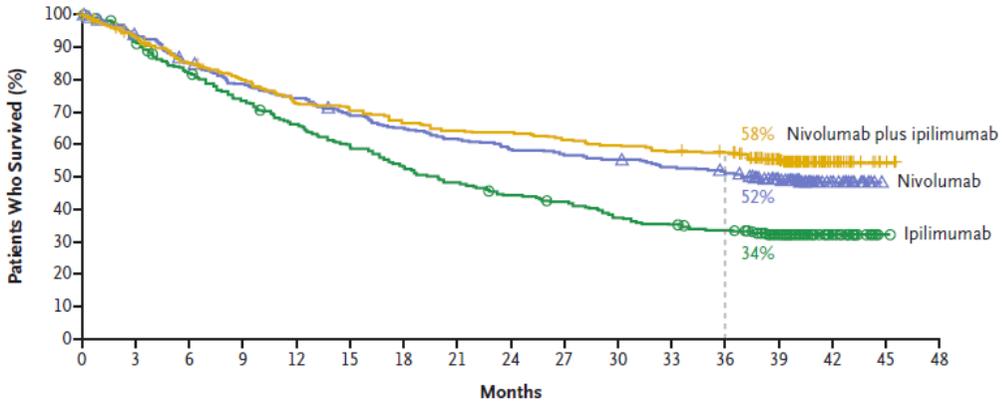
Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<p>In der folgenden Tabelle sind zum Vergleich repräsentative Kenndaten zu Ansprechen und Überlebensraten unter den derzeit verfügbaren Immuntherapien für das Melanom zusammengefasst:</p>					
	Ansprec hen [%]	Progressions- freies ÜL [Monate]	Gesamt- überleben [Monate]	2-Jahres ÜLR	3-Jahres ÜLR
Ipilimumab (anti-CTLA4)	11 % ⁶ - 13 % ¹ - 19 % ³	2.9 ³ - 3.3 ¹	15.9 ¹ - 19.9 ³	43 % ¹	34 % ³
Pembrolizu mab (anti-PD1)	36 % ¹ -	4.9 ⁵ - 8,3 ¹	24.4 ⁵ - 32.3 ¹	50 % ⁵ - 55 % ¹	[50 ^{33m.}] ¹
Nivolumab (anti-PD1)	44 % ³	6.9 ³	17.3 ² - 37,6 ³	48 % ² – 58 % ⁴	52 % ³
Nivolumab + Ipilimumab	58 % ³ - 59 % ⁶	11.5 ³	NR	64 % ⁶	58 % ³
<p>¹Keynote 006; ²CA209-003; ³Checkmate 067; ⁴Checkmate 066; ⁵Keynote 001; ⁶Checkmate 069; NR: Medianes Überleben noch nicht erreicht/berichtet</p>					

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																				
<p>Es zeigt sich ein der Tendenz eine nochmalige Verbesserung aller relevanten Parameter durch eine Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien.</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]</p> <p>A Progression-free Survival</p>  <table border="1" data-bbox="174 1284 1265 1374"> <thead> <tr> <th>No. at Risk</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> <th>45</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nivolumab plus ipilimumab</td> <td>314</td> <td>218</td> <td>175</td> <td>155</td> <td>136</td> <td>131</td> <td>124</td> <td>117</td> <td>110</td> <td>104</td> <td>100</td> <td>92</td> <td>75</td> <td>29</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>316</td> <td>177</td> <td>151</td> <td>131</td> <td>119</td> <td>111</td> <td>105</td> <td>102</td> <td>96</td> <td>87</td> <td>81</td> <td>75</td> <td>61</td> <td>24</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>315</td> <td>136</td> <td>78</td> <td>58</td> <td>46</td> <td>42</td> <td>34</td> <td>32</td> <td>30</td> <td>28</td> <td>26</td> <td>23</td> <td>15</td> <td>8</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	Nivolumab plus ipilimumab	314	218	175	155	136	131	124	117	110	104	100	92	75	29	5	0	Nivolumab	316	177	151	131	119	111	105	102	96	87	81	75	61	24	0	0	Ipilimumab	315	136	78	58	46	42	34	32	30	28	26	23	15	8	2	0	
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45																																																					
Nivolumab plus ipilimumab	314	218	175	155	136	131	124	117	110	104	100	92	75	29	5	0																																																					
Nivolumab	316	177	151	131	119	111	105	102	96	87	81	75	61	24	0	0																																																					
Ipilimumab	315	136	78	58	46	42	34	32	30	28	26	23	15	8	2	0																																																					

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
<p>Der Kurvenverlauf der im Herbst 2017 veröffentlichten Follow-up-Analyse legt nahe, dass das progressionsfreie Überleben einen über die Nachbeobachtung sehr stabilen Unterschied aufweist und die Kurven bislang keine weitere Tendenz zur Konvergenz zeigen. Es ist im Stadium IV des Melanoms wahrscheinlich, dass sich ein stabiler PFS-Vorteil in einen Überlebensvorteil übersetzt. Dabei muß festgehalten werden, dass die Schätzungen über 36 Monate hinaus noch von einer deutlichen Unsicherheit hinsichtlich der Zensierungen bzw. der noch unzureichenden Follow-up-Zeit geprägt sind.[10]</p> <p>Es stellt sich dennoch die Frage, warum sich die höheren Ansprechraten, vor allem aber der beschriebene PFS-Vorteil nicht in einem verbesserten Gesamtüberleben niederschlagen.</p> <p>In der Ansicht der Gesamtüberlebensraten finden sich hierzu Hinweise.</p> <p>B Overall Survival</p>  <table border="1" data-bbox="168 1220 1310 1308"> <thead> <tr> <th>No. at Risk</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> <th>45</th> <th>48</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nivolumab plus ipilimumab</td> <td>314</td> <td>292</td> <td>265</td> <td>247</td> <td>226</td> <td>221</td> <td>209</td> <td>200</td> <td>198</td> <td>192</td> <td>186</td> <td>180</td> <td>177</td> <td>131</td> <td>27</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>316</td> <td>292</td> <td>265</td> <td>244</td> <td>230</td> <td>213</td> <td>201</td> <td>191</td> <td>181</td> <td>175</td> <td>171</td> <td>163</td> <td>156</td> <td>120</td> <td>28</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>315</td> <td>285</td> <td>253</td> <td>227</td> <td>203</td> <td>181</td> <td>163</td> <td>148</td> <td>135</td> <td>128</td> <td>117</td> <td>107</td> <td>100</td> <td>68</td> <td>20</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0	Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0	Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	117	107	100	68	20	2	0	<p>Progressionsfreies Überleben (Morbidität):</p> <p>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. (Bewertungsrelevante Teilpopulation 1b: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor)</p> <p>(siehe Seite 13 der TG)</p>
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48																																																								
Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0																																																								
Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0																																																								
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	117	107	100	68	20	2	0																																																								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die mit Ipilimumab (untere Kurve) behandelten Patienten zeigen auch in der Publikation vom Herbst 2017 ein im Hinblick auf die bisher bekannten Daten bemerkenswert gutes Gesamtüberleben mit einer geschätzten 3-Jahres-Überlebensrate von 34 Prozent. Diese sicher nicht dem Effekt von Ipilimumab allein zuschreibbare Überlebensrate wird maßgeblich auch von den Folgetherapien nach eingetretenem Progress der Erkrankung beeinflusst. So erhielten viele der Ipilimumab-behandelten Patienten nach Fortschreiten der Erkrankung einer Behandlung mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren, sofern eine BRAF-V600-Mutation vorlag, oder eine Therapie mit einem PD-1-Antikörper. Diese, auch in der Zweitlinie nach heutigem Wissensstand ebenfalls wirksamen Therapien führen zu einer weiteren Verlängerung des Gesamtüberlebens und damit teils zu einer Nivellierung, teils zu einem Hinausschieben des primär durch die Immunkombination induzierten Vorteils.</p> <p>Ein ähnlicher Effekt ist in der Gruppe der mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten zu vermuten. Ein erheblicher Anteil (26%) erhielt nach Abbruch der Nivolumab-Therapie eine Monotherapie mit Ipilimumab. Es ist berichtet worden, dass relativ frühzeitig nach der letzten Gabe eines PD1-Antikörpers verabreichtes Ipilimumab einen verzögerten Kombinationseffekt erzielen kann und bei einem Teil der Patienten ein Ansprechen in der zweiten Linie.[11]</p> <p>In der Analyse von Subgruppen fällt des weiteren auf, dass insbesondere jene Patienten von der Kombination gegenüber einer Nivolumab-Monotherapie profitieren, deren Tumorzellen den Liganden PD-L1 nicht exprimieren.[9] 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>Nutzen für Patienten mit Hirnmetastasen</p> <p>Hirnmetastasen treten bei einem großen Teil der Patienten mit metastasierendem Melanom im Verlauf einer fortschreitenden Erkrankung auf. Sie sind oftmals prognosebestimmend und definitive Todesursache mit einem medianen Überleben, das vor der Verfügbarkeit neuer Behandlungsmethoden trotz Neurochirurgie, Bestrahlung oder Chemotherapie bei lediglich drei Monaten lag.</p>	<p>Einfluss von Folgetherapien:</p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 7 der TG)</i></p> <p>PD-L1-Expression:</p> <p>In Leitlinien und im EPAR 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 $\geq 5\%$ (positiv) versus < 5% (negativ) stratifiziert. Eine entsprechende Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben stellte der pharmazeutische Unternehmer für den</p>

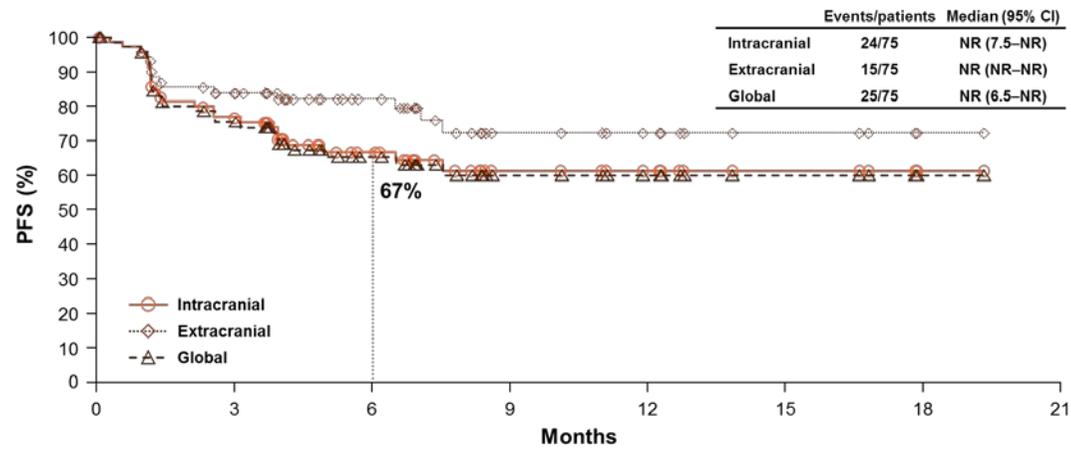
Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch die Zulassung bzw. Einführung der ersten CTLA-4 gerichteten Checkpoint-Inhibitoren konnte die Situation von Patienten mit Hirnmetastasen in der Praxis oftmals oftmals nur unwesentlich verbessern.[12]</p> <p>Der erste erheblich Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen war mit der Zulassung spezifischer MAP-Kinase-Inhibitoren beim BRSF-V600-mutierten Melanom zu verzeichnen. Intrakranielle Metastasen sprechen auf die Behandlung mit BRAf-Inhibitoren und insbesondere auf die kombinierte Behandlung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren ähnlich gut an wie extrakranielle Metastasen, wenngleich das progressionsfreie Überleben tendenziell etwas geringer ist. Dennoch konnte für diese Patientengruppe eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Intervalls erzielt werden.</p> <p>Mit der Einführung von anti-PD-1 Antikörpern konnten erstmals für Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren nennenswerte Ansprechraten erzielt werden.[13] Ansprechen und Dauer der Remission waren allerdings tendenziell schlechter als bei ausschließlich extrakranieller Metastasierung.</p> <p>Auf der Tagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden im Juni 2017 Daten zur kombinierten Ipilimumab/Nivolumab-Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen präsentiert. (Tawbi, H., ASCO 2017 Oral Session, Abstract No. 9507)</p> <p>Mit einem objektiven Ansprechen (partielle und komplette Remissionen) in 55% der Patienten (n=45) wurde eine Wirksamkeit gezeigt, die der Wirkung einer kombinierten BRAF-/MEK-Inhibition in einem vergleichbaren Kollektiv entspricht (58% PR+CR; Davies, M. Combi-MB, Oral Session, ASCO 2017)</p>	<p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 12-13 der TG)</i></p> <p>Nutzen für Patienten mit Hirnmetastasen:</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)

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Number of patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21
Intracranial	75	50	30	14	10	5	1	0	0
Extracranial	75	52	31	14	10	5	1	0	0
Global	75	49	29	14	10	5	1	0	0

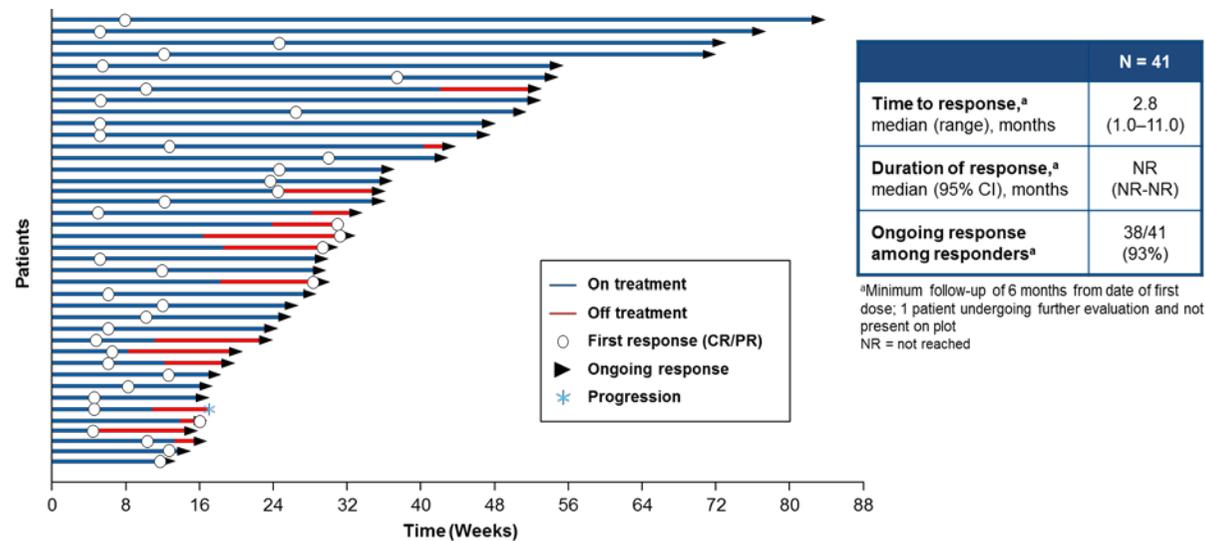
(Tawbi, H., ASCO2017, Abstract No. 9507)

Die kombinierte Therapie mit anti-CTLA4- plus anti-PD1-Antikörpern

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



(Tawbi, H., ASCO2017, Abstract No. 9507)

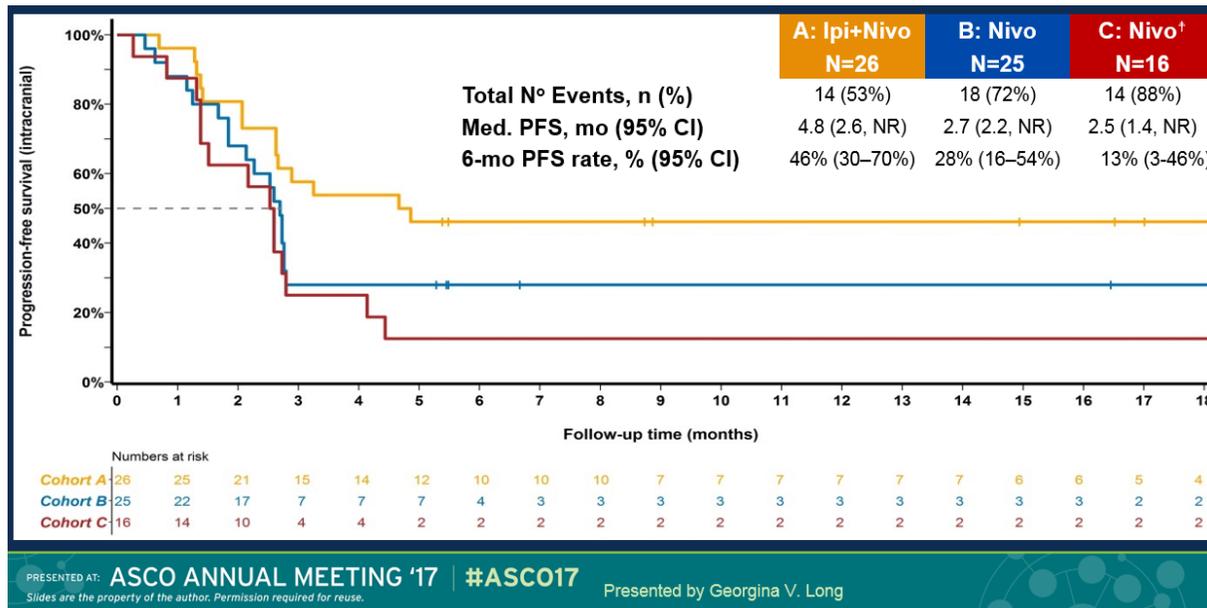
Bemerkenswert ist die Tatsache, dass eingetretene Remissionen - ähnlich wie bei Patienten mit extrakraniellen Metastasen - auch nach Beendigung der Therapie wegen Auftretens von Toxizitäten anzuhalten scheinen.

In einer weiteren Präsentation (Long, G., ASCO 2017, Oral Session, Abstract No.9508) wurde eine randomisierte Phase II Studie zum Vergleich von Ipilimumab plus Nivolumab gegenüber Nivolumab Monotherapie in den in Keynote-67 verwandten Dosierungen. Die eingeschlossenen Patienten waren Immuntherapie-naiv, Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren konnten jedoch mit BRAF-/MEK-Inhibitoren vorbehandelt sein.

Wiederum konnte eine bemerkenswerte Ansprechrates (42% partielle und komplette Remissionen) gezeigt werden. Bei knapp 50 Prozent der Patienten konnte eine stabile Krankheitskontrolle deutlich über 1 Jahr hinaus erzielt werden.

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

Es zeigte sich zudem ein deutlicher Abstand in der Wirksamkeit zwischen der kombinierten Immuntherapie und der Monotherapie mit Nivolumab.



Zusammenfassend erzielt die kombinierte Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab eine deutliche und klinisch relevante Wirksamkeit bei Melanompatienten mit Hirnmetastasen.

Nutzen für Patienten mit Melanomen ausgehend von der Schleimhaut (mukosale Melanome)

Während die Mehrzahl der Melanome von der äußeren Haut ausgeht (kutane Melanome), geht eine Subgruppe von der Schleimhaut aus, insbesondere von der Genital-, Magen-Darm-Schleimhaut oder der Schleimhaut im Kopf-Hals-Bereich. Diese mukosalen Melanome

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeichnen sich häufig durch einen aggressiven Verlauf aus, in der Mehrzahl fehlt eine Mutation (wie BRAF V600), auf die eine zielgerichtete Therapie aufgebaut werden kann.</p> <p>In einer gepoolten Analyse wurden Patienten mit mukosalen Melanomen aus verschiedenen Studien zusammengefasst, die entweder Ipilimumab, Nivolumab oder Nivolumab plus Ipilimumab bekommen hatten.[14] 86 Patienten hatten Nivolumab bekommen, 36 Ipilimumab und 35 Nivolumab plus Ipilimumab. Das mediane PFS in den drei Gruppen war 3.0 Monate, 2.7 Monate und 5.9 Monate, die Ansprechrate 23.3%, 8.3% und 37.1%. Aus der Kaplan Meier Kurve wird deutlich, dass es sich um andauernde Remissionen handelt, wobei das Gesamtüberleben aufgrund der begrenzten Nachbeobachtungszeit noch nicht berichtet wurde.</p> <p>Zusammengefasst stellt die Kombination Nivolumab+Ipilimumab auch für diese ungünstige Subgruppe des mukosalen Melanoms eine wertvolle Therapieoption dar.</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 autoimmunen 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</p>	<p>Nebenwirkungen:</p> <p><u>Spezifische UE</u></p> <p>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.</p> <p><u>Fazit Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 15 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</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 anbringen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab stellt trotz einer im Vergleich zur Monotherapie höheren Toxizität einen weiteren Fortschritt in der Behandlung des metastasierten Melanoms dar 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 3. Der Vorteil besteht aus klinischer Sicht insbesondere auch für Patienten, die ungünstige prognostische Faktoren aufweisen, wie Hirnmetastasen, mukosale Melanome und/oder erhöhte Tumormarker (LDH, S-100). 4. Es kann aus den 36-Monatsdaten 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. 5. Derzeit kann weiterhin keine Aussage darüber gemacht werden, in welcher Therapiefolge die Checkpoint-Modifikation bzw. die BRAF-Inhibition bei BRAF-mutierten Patienten eingesetzt werden sollte. 6. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Bedeutung möglicher Biomarker für die Therapieentscheidung (PD-L1-Status des Tumors, Immunstatus des Patienten u.a.) 	<p>Zusammenfassung: Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aufgrund fehlender Standardisierung und Evaluation weiterhin unklar.	

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.8 Tab. 3 S. 8 Z. 8	<p>Das IQWiG formuliert zusammenfassend aus der Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden:</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</p> <p>Der Bericht fokussiert in dieser Abwägung i.w. auf die Grad III/IV Toxizitäten, die aber -wie dargestellt - bei adaequatem Nebenwirkungsmanagement handhabbar sind. Ob sich die Nebenwirkungen auch auf die Lebensqualität spürbar zum Schaden der Patienten auswirkt, ist diskutabel. Als Belastbare Auswirkung ist in der Lebensqualitätsanalyse signifikant nur der Endpunkt Diarrhoe zu nennen, der für Patienten zwar lästig, aber in der Regel nicht nachhaltig beeinträchtigend wirkt.</p> <p>Ferner führt das IQWiG aus:</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden</p> <p>Dieser Punkt ist insofern zu hinterfragen, als dass der Therapieabbruch per se keinen Schaden darstellt und bei der kombinierten Immuntherapie im Gegenteil nach Abbruch wegen UE's häufig ein stabiles Ansprechen beobachtet wird (s.o.)</p> <p>Die ADO befürchtet daher, dass durch die tendenziell einseitige</p>	<p>Ausmaß des Zusatznutzens:</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials der Kombinationstherapie, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für eine Kombinationstherapie abgeleitet werden.</p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 16 der TG)</i></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>Abwertung Patienten hier ein belastbarer Nutzen vorenthalten werden könnte. In der klinischen Realität muss eine sorgfältige und sachliche Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen und eine informierte Patientenentscheidung in sehr schwierigen therapeutischen Situation möglich bleiben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir schlagen eine Bewertung vor dem Hintergrund der dargestellten Studiendaten als nicht quantifizierbarer Zusatznutzen dar.</p> <p>Es sollte vorrangig die Auswertung langfristigerer Überlebensdaten abgewartet werden.</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.
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. 17(11): p. 1558-1568.
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.
10. Wolchok, J.D., et al., *Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2017.
11. Zimmer, L., et al., *Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma*. European Journal of Cancer, 2017. 75: p. 47-55.
12. Margolin, K., et al., *Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial*. The lancet oncology, 2012. 13(5): p. 459-65.
13. Goldberg, S.B., et al., *Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2016. 17(7): p. 976-83.
14. D'Angelo, S.P., et al., *Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis*. Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(2): p. 226-235.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	6. 10. 2017
Stellungnahme zu	Nivolumab / Ipilimumab
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>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF Wildtyp wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist von 6 Monaten durchgeführt. Der G-BA hat in der Wiederaufnahme des Verfahrens keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>G-BA</th> <th>ZVT</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th></th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Nivolumab oder Pembrolizumab</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> <td>geringer als Vergleichstherapie</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor entspricht dem klinischen Standard. Die Kombination Nivolumab/Ipilimumab führt gegenüber Nivolumab zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Die 3-Jahresüberlebensraten liegen mit Nivolumab/Ipilimumab bei 53%, mit 						G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Nivolumab oder Pembrolizumab	nicht quantifizierbar	Hinweis	geringer als Vergleichstherapie	Anhaltspunkt	
G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
keine	Nivolumab oder Pembrolizumab	nicht quantifizierbar	Hinweis	geringer als Vergleichstherapie	Anhaltspunkt																			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nivolumab bei 50%. Die Auswertung der Überlebenszeit wird durch einen vermehrten Einsatz von Ipilimumab in der Postprogressionstherapie des Nivolumab-Arms beeinträchtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 liegt unter Nivolumab/Ipilimumab in der Gesamtzulassungsstudie bei 59%, unter Nivolumab bei 21% und unter Ipilimumab bei 28%. <p>Die Kombination Nivolumab/Ipilimumab ist die wirksamste Therapie beim fortgeschrittenen Melanom. Sie wird in zahlreichen Zentren inzwischen als Standard eingesetzt. Die Nebenwirkungen, insbesondere die Diarrhoe, erfordern ein strukturiertes Management.</p> <p>Aufgrund der guten Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren mit hohen Überlebensraten werden diese Arzneimittel auch bei Patienten mit BRAF V600 Mutation in der Erstlinientherapie eingesetzt. Dies sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
<p>2. Einleitung</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 mit den gezielte Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.																																			
<p>3. Stand des Wissens</p> <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. 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. Inzwischen werden unterschiedliche Kombinationen getestet. 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>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> <th>ÜLR⁶</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wolchok, 2017 [2]</td> <td>alle</td> <td>Ipilimumab 3mg/kg KG</td> <td>Nivolumab</td> <td>631</td> <td>19 vs 44 p < 0,001</td> <td>2,9 vs 6,9 0,55 p < 0,001</td> <td>19,9 vs 37,6 0,65 p < 0,001</td> <td>34 vs 52⁹</td> </tr> <tr> <td>Wolchok, 2017 [2]</td> <td>Alle</td> <td>Ipilimumab 3mg/kg KG</td> <td>Ipilimumab Nivolumab</td> <td>629</td> <td>19 vs 58</td> <td>2,9 vs 11,5 0,43</td> <td>19,9 vs n.e.¹¹ 0,55</td> <td>34 vs 58⁹</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	ÜLR ⁶	Wolchok, 2017 [2]	alle	Ipilimumab 3mg/kg KG	Nivolumab	631	19 vs 44 p < 0,001	2,9 vs 6,9 0,55 p < 0,001	19,9 vs 37,6 0,65 p < 0,001	34 vs 52 ⁹	Wolchok, 2017 [2]	Alle	Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab Nivolumab	629	19 vs 58	2,9 vs 11,5 0,43	19,9 vs n.e. ¹¹ 0,55	34 vs 58 ⁹							
Erstautor Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	ÜLR ⁶																											
Wolchok, 2017 [2]	alle	Ipilimumab 3mg/kg KG	Nivolumab	631	19 vs 44 p < 0,001	2,9 vs 6,9 0,55 p < 0,001	19,9 vs 37,6 0,65 p < 0,001	34 vs 52 ⁹																											
Wolchok, 2017 [2]	Alle	Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab Nivolumab	629	19 vs 58	2,9 vs 11,5 0,43	19,9 vs n.e. ¹¹ 0,55	34 vs 58 ⁹																											

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					p < 0,001	p < 0,001	p < 0,0001			
Wolchok, 2017 [2]	alle	Nivolumab	Ipilimumab Nivolumab	630	44 vs 58	6,9 vs 11,5 0,78 p < 0,05	37,6 vs n.e. 0,85 n. s.	52 vs 58 ⁹		
Dossier; Wolchok, 2017 [2]	BRAF WT	Nivolumab	Ipilimumab Nivolumab	429	47 vs 55	7,1 vs 11,2 0,77 p = 0,0156	35,8 vs 39,1 0,94 n. s.	50 vs 53 ⁹		
Hodi [3]		Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab Nivolumab	142	8,5 vs 55,8 p < 0,0001	3,0 vs n.e 0,36 p < 0,0001	n.e vs n.e ¹¹ 0,74 p = 0,26	53,6 vs 63,8 ¹⁰		
Robert, 2015 [4]	alle	Ipilimumab	Pembrolizumab alle 2 Wochen	557	11,9 vs 33,7 p < 0,001	2,8 vs 5,5 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 74,1 0,63 p = 0,0005		
Robert, 2015 [4]		Ipilimumab	Pembrolizumab alle 3 Wochen	555	11,9 vs 32,9 p < 0,001	2,8 vs 4,1 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 68,4 0,69 p = 0,0036		

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁹ ÜLR – Überlebensrate nach 3 Jahren, in %; ¹⁰ ÜLR – Überlebensrate nach 24 Monaten, in %; ¹¹ 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>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Standard für die Erstlinientherapie von nicht-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF Wildtyp ist ein PD-1 Inhibitor. In direkt vergleichenden Studien ist die Wirksamkeit höher und die Verträglichkeit besser als eine Therapie mit Ipilimumab. Ergebnisse direkt vergleichender Studien zu den PD-1 Inhibitoren liegen bisher nicht vor. In Leitlinien werden Nivolumab und Pembrolizumab als gleichwertig empfohlen [5].</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 5 der TG)</i></p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Wesentliche Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-067 (Checkmate 067). Diese Studie war dreiarmlig. Dritter Arm war die Monotherapie mit Ipilimumab. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. 68% der eingeschlossenen Patienten hatten einen BRAF Wildtyp. Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [2, 6, 7].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkt bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. In der Studie CA209-067 führte Nivolumab/Ipilimumab gegenüber Nivolumab nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Die Überlebensraten nach 3 Jahren lagen unter der Kombinationstherapie mit 53% etwas höher als unter Nivolumab Monotherapie mit 50%. Die Bewertung der Überlebenszeit wird dadurch erschwert, dass 28% der Patienten im Nivolumab-Arm später eine Therapie mit Ipilimumab erhielten. Die Ipilimumab-Monotherapie kann die Überlebenszeit verlängern.</p>	<p>Überlebenszeit:</p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 7 der TG)</i></p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Nivolumab/Ipilimumab führte gegenüber Nivolumab zu einer Erhöhung der Remissionsrate (47 vs 55%). Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,77; Median 4,1 Monate).</p>	<p>Progressionsfreies Überleben:</p> <p>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. (Bewertungsrelevante Teilpopulation 1b: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor)</p> <p><i>(siehe Seite 13 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>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurde in der Studie CA209-067 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwandt. Eine ausführliche, akademische Analyse wurde separat publiziert [6]. Sowohl in der Kombination Nivolumab/Ipilimumab als in der Monotherapie wurde die Lebensqualität erhalten.</p>	<p>Lebensqualität:</p> <p>Für die Endpunktekategorie Lebensqualität ist auf Basis der verfügbaren Daten kein Zusatznutzen von Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab abzuleiten.</p> <p><i>(siehe Seite 15 der TG)</i></p>
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte der Immuntherapie. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist unter Nivolumab/Ipilimumab mehr als doppelt so hoch als unter Nivolumab (21 vs 9%). Dazu gehören insbesondere Diarrhoe (3 vs 9%), Colitis (1 vs 9%) und Fatigue (1 vs 4%). Dazu kommen Erhöhung Pankreas- und Leber-assoziiertes Enzyme.</p>	<p>Nebenwirkungen:</p> <p><u>Spezifische UE</u></p> <p>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.</p> <p><u>Fazit Nebenwirkungen</u></p> <p>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 Endpunktekategorie Nebenwirkungen festzustellen.</p> <p><i>(siehe Seite 15 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>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die institutseigene Methodik ermöglicht keine Berechnung eines Zusatznutzens auf der Basis von Remissionsraten und von progressionsfreiem Überleben. Das führt in diesem Verfahren dazu, dass kein positiver Nutzen erkannt wird, obwohl die progressionsfreie Überlebenszeit deutlich verlängert wurde und die Gesamtüberlebenszeit durch den späten Einsatz von Ipilimumab im Nivolumab-Arm nur eingeschränkt beurteilbar ist.</p> <p>Bei der Bewertung von Symptomen wäre es aus ärztlicher Sicht sinnvoll, bei den Symptomen zwischen Krankheit und Nebenwirkungen zu differenzieren. Die Patienten der Studie nehmen diese Differenzierung offensichtlich vor und empfinden keine nachhaltige Einschränkung der Lebensqualität durch die akuten und belastenden Nebenwirkungen [6].</p>	<p>Bericht des IQWiG:</p> <p>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. (Bewertungsrelevante Teilpopulation 1b: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor)</p> <p><i>(siehe Seite 13 der TG)</i></p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 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>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das Verfahren zur Kombinationstherapie von Nivolumab/Ipilimumab in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms wird nach einer sehr kurzen Frist wiederaufgenommen. Hintergrund war die Erwartung belastbarer Daten zur Überlebenszeit nach längerer Beobachtungszeit.</p> <p>Die Daten zu den 3-Jahresüberlebensraten liegen jetzt vor und zeigen einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie. Erschwert wird die Auswertung durch die Verfügbarkeit und Anwendung zahlreicher unterschiedlicher Arzneimittel in der Postprogressionstherapie. Ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Studienarmen findet sich vor allem beim Einsatz von Ipilimumab, wodurch eine Art Crossover-Studie resultiert.</p> <p>Die klinische Problematik der massiven Diarrhoen unter Nivolumab/Ipilimumab auf der Basis von Autoimmunphänomenen ist allen größeren Notfallambulanzen seit 2 Jahren sehr präsent. Die Diarrhoen treten innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen nach Therapiebeginn auf, bei den meisten Patienten innerhalb der ersten beiden Therapiezyklen. Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Dermatologie haben eigene Fragenkataloge und differenzierte Empfehlungen zum Management dieser Komplikation erarbeitet und publiziert [8]. Von großer Bedeutung ist die Beobachtung, dass auch Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen langfristig von der Immuntherapie profitieren, numerisch sogar im stärkeren Maße als Patienten ohne diese Nebenwirkungen [7].</p> <p>In vielen Zentren ist die Kombination inzwischen zum Standard geworden. Wegen der</p>	<p>Ausmaß des Zusatznutzens:</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials der Kombinationstherapie, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für eine Kombinationstherapie abgeleitet werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wäre es gerechtfertigt festzustellen, dass für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen im Vergleich zu Nivolumab</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>hohen Nebenwirkungsrate entscheiden sich viele Melanom-Zentren dafür, die Kombination initial nur bei den Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren einzusetzen. Das klingt vernünftig, ist aber nicht durch prospektive Studien gesichert.</p> <p>Seit der Erstzulassung von Ipilimumab ist die optimale Dosierung ein zentraler Punkt in der Diskussion und den nachfolgenden klinischen Studien. Die ursprüngliche Dosierung von 10 mg/kg KG wurde in den meisten Indikationen auf 3 mg/kg KG reduziert. In der aktuell publizierten Kombination Nivolumab/Ipilimumab beim Nierenzellkarzinom wurde Ipilimumab in einer Dosierung von 1 mg/kg KG gegeben [9].</p> <p>In einer Phase Ib-Studie beim fortgeschrittenen Melanom wurde Pembrolizumab mit Ipilimumab in einer Dosierung von 1 mg/kg KG kombiniert und zeigte gute Wirksamkeit bei deutlich reduzierter Toxizität [10].</p> <p>Der größte Gewinn von Nivolumab/Ipilimumab liegt in der höheren Rate von Langzeitüberlebenden. Eine zentrale Rolle bei der individuellen Entscheidung über den Einsatz dieser Kombination in der Erstlinientherapie spielt der Patient. Er muss die möglichen, belastenden Nebenwirkungen gegen die Hoffnung auf längeres, rezidivfreies Überleben abwägen. Viele Patienten entscheiden sich für die Kombination.</p>	<p>(Monotherapie) besteht. (siehe Seite 16 der TG)</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. 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)
3. 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* 17:1558-1568, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30366-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30366-7)
4. 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)
5. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2016. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom_2016-08.pdf
6. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok JD et al.: Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 82:80-91, 2017. DOI: [10.1016/j.ejca.2017.05.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.031)
7. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS et al.: Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol* Aug 25, 2017 (Epub ahead of print). DOI: [10.1200/JCO.2017.73.2289](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.2289)
8. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L et al.: Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 14:662-681, 2016. DOI: [10.1111/ddg.13047](https://doi.org/10.1111/ddg.13047)
9. Escudier B et al.: CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress/News-Articles/Nivolumab-Plus-Ipilimumab-versus-Sunitinib-in-First-Line-Treatment-for-Advanced-or-Metastatic-RCC>
10. Long GV, Atkinson V, Cebon JS et al.: Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 18:1202-1210, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30428-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30428-X)

5.6 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.10.2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Es handelt sich hierbei um eine wiederholte Bewertung für das Anwendungsgebiet der Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®). Die wiederholte Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung wurde dabei ausschließlich für die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor durchgeführt.</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung für diese Patientengruppe im Jahr 2016 sah das IQWiG einen beträchtlichen bzw. nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Ipilimumab. Diese zVT wurde jedoch vom G-BA im laufenden Verfahren zu Nivolumab oder Pembrolizumab geändert. Dies führte im Beschluss des G-BA vom 15. Dezember 2016 zur formalen Feststellung, dass der Zusatznutzen nicht belegt sei. In der Befristung wurde der Hersteller aufgefordert, Studienergebnisse zum Vergleich der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab vorzulegen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der aktuell veröffentlichten Nutzenbewertung zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor sieht das IQWiG gegenüber Nivolumab einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Einschätzung des IQWiG ergibt sich aus negativen Effekten beim Morbiditätsendpunkt Diarrhö und bei unerwünschten Ereignissen.</p>	
<p>Fehlende Verlässlichkeit aufgrund der Änderungen der G-BA-Vorgaben in laufenden Verfahren</p> <p>Es ist festzustellen, dass der G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertung für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Patientengruppe mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor im laufenden Verfahren bzw. sogar erst im Beschluss vom 15. Dezember 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert hat.</p> <p>Dies begründet der G-BA in seinen tragenden Gründen, u.a. damit, dass im Beschluss vom 7. Januar 2016 für die Nivolumab-Monotherapie ein Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen wurde bzw. den „im <i>Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht vorbehandelten Melanoms Rechnung</i>“ getragen wurde.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist damit zum einen nicht nachvollziehbar, inwieweit die beschriebenen neuartigen Erkenntnisse zum Stellenwert der Nivolumab-Monotherapie dem G-BA tatsächlich nicht schon früher hätten vorliegen können und müssen.</p> <p>Zum anderen stellt dies die prozedurale Fairness des AMNOG-</p>	<p>Fehlende Verlässlichkeit aufgrund der Änderungen der G-BA-Vorgaben in laufenden Verfahren:</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>Verfahrens in Frage, da die für den Hersteller geltenden essentiellen Vorgaben für die Studiendurchführung sowie die Dossiererstellung im laufenden Verfahren obsolet geworden sind. Verlässliche Verfahrensvorgaben und -prozesse sind jedoch notwendig, um für die Hersteller vorhersehbare Rahmenbedingungen der frühen Nutzenbewertung zu gewährleisten.</p>	
<p>Interpretation der Studienergebnisse / Stellenwert des progressionsfreien Überlebens</p> <p>Aufgrund der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im laufenden Verfahren fordert der G-BA mit Ablauf der Befristung die vollständigen Ergebnisse der Studie CA209-067 zum Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie vorzulegen.</p> <p>In seinem Dossier führt der Hersteller aus, dass die Studie CA209-067 für einen Vergleich von Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie sowie Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab-Monotherapie geplant war, jedoch nicht für den vom G-BA geforderten Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab. Für diesen Vergleich sind nach Ausführungen des Herstellers die geplanten Fallzahlen zu niedrig und die erforderlichen Beobachtungszeiten zu kurz. Diese Aspekte werden im Rahmen in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Zugleich bleibt unberücksichtigt, dass die mediane Überlebenszeit in der Studie noch nicht erreicht wurde und die Daten zum Gesamtüberleben somit als unreif anzusehen sind.</p>	<p>Interpretation der Studienergebnisse / Stellenwert des progressionsfreien Überlebens:</p> <p>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. (Bewertungsrelevante Teilpopulation 1b: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor)</p> <p><i>(siehe Seite 13 der TG)</i></p> <p>Die weiteren 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>Darüber hinaus werden im Rahmen der Nutzenbewertung die statistisch signifikanten positiven Effekte beim progressionsfreien Überleben (PFS) nicht herangezogen.</p> <p>Nach Auffassung des vfa sollte der G-BA im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Ausführungen des Herstellers hinsichtlich des Studiendesigns sowie der Interpretation von Studiendaten adäquat berücksichtigen.</p> <p>Insgesamt sollte der G-BA die Ergebnisse zum PFS unter Einbeziehung des medizinischen Sachverstands und unter Berücksichtigung des Stellenwerts der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab in der Versorgung in seiner Nutzenbewertung adäquat berücksichtigen.</p>	
<p>Inadäquate Interpretation der Effekte nach einem Slicing der Studienpopulation / Relevanz der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zieht das IQWiG ausschließlich die Auswertungen zur Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor. Für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab werden somit 213 Patienten bzw. für die Nivolumab-Monotherapie 216 Patienten herangezogen. Insgesamt wurden in der Studie 314 Patienten mit Nivolumab und Ipilimumab bzw. 316 Patienten mit Nivolumab behandelt. Damit wurden etwa 1/3 der Studienpopulation aus der IQWiG-Bewertung ausgeschlossen. Die daraus resultierenden methodischen Limitationen aufgrund der deutlich reduzierten Fallzahl und der geringeren Power werden vom IQWiG nicht</p>	<p>Inadäquate Interpretation der Effekte nach einem Slicing der Studienpopulation / Relevanz der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation:</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diskutiert.</p> <p>Das IQWiG folgt dabei nicht den Ausführungen des Herstellers, wonach für die Ableitung Nutzenbewertung die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation heranzuziehen sind. Zwar habe der Hersteller im Dossier gezeigt, dass für alle relevanten Endpunkte keine statistisch signifikante Interaktion zwischen BRAF-V600-Mutationsstatus und Behandlung vorliegt. Dies sei jedoch nach Auffassung des IQWiG nicht ausreichend, da ein nicht signifikanter Interaktionstest nicht zum Nachweis der Gleichheit der Teilpopulationen führen könne und damit nicht das Heranziehen der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation für Aussagen zur Teilpopulation rechtfertige.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist das Vorgehen des IQWiG nicht sachgerecht. Die Fragestellung zur der für die wiederholte Nutzenbewertung interessierenden Patientengruppe mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor ergibt sich lediglich aus der gesonderten Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit aus formalen, verfahrensbedingten Gründen. Für die getrennte Analyse der Ergebnisse der Patientengruppe mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor wurden in der Nutzenbewertung weder medizinische (Wirkprinzip) noch statistische (Effektmodifikation) Gründe aufgeführt.</p> <p>Ein „Slicing“ der Studienpopulation in kleinere Teilpopulationen ohne eine adäquate Berücksichtigung der daraus entstehenden methodischen Limitationen stellt nach Auffassung des vfa kein wissenschaftlich adäquates Verfahren dar und sollte vom G-BA</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im Stellungnahmeverfahren kritisch überprüft werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

5.7 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	05. Oktober 2017
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten.

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)
S. 40, Zeile 8 von unten bis Zeile 1 von unten	<p>Anmerkung: „Suche in Studienregistern Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch. Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund: Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [8,9].“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nach Auffassung von MSD ist die durchgeführte Recherche geeignet, weil die Suchkriterien dem Anwendungsgebiet entsprechen.</p>	<p>Suche in Studienregistern:</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Nivolumab in Kombination mit
Ipilimumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Oktober 2017
von 11.10 Uhr bis 12.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Frau Diez
Herr Voss

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

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

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Johannes

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

Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**
der **Deutschen Krebsgesellschaft** und **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**:

Herr PD Dr. Eigentler
Herr Dr. Mohr

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren, hier nicht so ganz früh: erneute Bewertung nach Ablauf der Befristung, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Hierfür ist die Befristung abgelaufen.

Die Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. September 2017, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen BMS als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, zum anderen die DGHO, die ADO, MSD SHARP & DOHME, dann AMGEN, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Bristol müssten da sein Herr Neugebauer – er ist gesehen worden –, Frau Dr. Kupas, Herr Nouvertné und Herr Dr. Sickmann – allesamt da, jawohl. Dann müssten für die ADO Herr Dr. Eigentler – ja – und Herr Dr. Mohr hier sein – jawohl –, für AMGEN Frau Diez und Herr Voss – ja –, weiter für Medac Herr Dr. Johannes – ja –, für MSD Herr Dr. Kaskel – ja – und für den vfa wieder Herr Rasch und Herr Werner. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich weise wie üblich – es wird allmählich für diejenigen langweilig, die immer da sind; aber trotzdem muss es sein – darauf hin: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen und benutzen Sie das Mikrofon.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gebe, einleitend aus seiner Sicht wesentliche Punkte vorzutragen, nenne ich zwei, drei Dinge, die aus unserer Sicht angesprochen werden sollten. Zum einen betrifft dies die Frage an die Praktiker, die heute durch die ADO hier vertreten sind: Welcher Stellenwert wird der Kombination im Vergleich zur Monotherapie in der klinischen Versorgung beigemessen? Das ist eine Frage, die man sicherlich nach der Dossierbewertung ein wenig gespalten beantwortet.

Wie wird das Nebenwirkungspotenzial der Kombitherapie eingeschätzt? Das ist ja auch sehr problematisch adressiert. Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme – ich zitiere dies deshalb, weil sie heute nicht anwesend ist – ausgeführt, dass die klinische Problematik der massiven Diarrhoen unter der Kombination auf der Basis von Autoimmunphänomenen in allen größeren Notfallambulanzen seit zwei Jahren sehr präsent ist. Deshalb stellt sich die Frage: Gibt es irgendwelche Überlegungen, wie möglicherweise Empfehlungen zum Management dieser Komplikationen erarbeitet werden? Weitere wichtige Fragen lauten: Sind weitere Datenschnitte zum Gesamtüberleben geplant? Da haben wir eine relativ wenig belastbare Evidenz. Welche Aussagekraft haben die Datenschnitte, die wir jetzt sehen?

Dies sind aber nur zwei, drei Punkte, die ich an den Anfang stellen will. – Ich nehme an, Sie beginnen, Herr Neugebauer. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Neugebauer (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine sehr verehrten Damen und Herren, einen schönen guten Morgen! Zum einen freuen wir uns, dass wir heute erneut die Gelegenheit haben, wichtige Punkte zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der mittlerweile wohl achten Anhörung mit Ihnen zu erörtern. Heute geht es dabei, wie Sie, Herr

Vorsitzender, eingangs schon gesagt haben, um die Neubewertung der Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom.

Aber bevor ich auf unsere Punkte eingehe, möchte ich gerne meine Kollegin und Kollegen vorstellen, die heute gemeinsam mit mir hier sind, um Ihre Fragen zu beantworten und Ihnen weitere Hintergrundinformationen zu geben. Von links beginnend, ist es Herr Dr. Sickmann, der für die medizinischen Fragen zuständig ist und sie Ihnen hoffentlich soweit beantworten kann. Dann ist Frau Dr. Kupas, vorhin schon vorgestellt, für Fragen zur Methodik und Statistik hier anwesend, und Herr Nouverné zu meiner Linken ist für das Dossier verantwortlich. Alle Fragen, die mit dem Dossier zu tun haben, wird er Ihnen dann also beantworten.

Sie hatten es vorhin gerade angesprochen, Herr Vorsitzender: Bitte erlauben Sie mir vorab noch eine Bemerkung zu diesem Verfahren. Vor genau einem Jahr haben wir uns bereits an gleicher Stelle getroffen. Wir konnten damals den Zusatznutzen gegenüber der ursprünglich von Ihnen festgesetzten Vergleichstherapie Ipilimumab eindeutig nachweisen. Erst mit dem Beschluss haben wir dann von einer nachträglichen Änderung der zVT erfahren. Sie können sich vorstellen, dass das für uns eine ausgesprochen unglückliche Situation war. Aber auch wir wollen nach vorne schauen; deswegen sitzen wir heute hier. Wir mussten diese Entscheidung akzeptieren und stellen uns nach nur sechs Monaten jetzt erneut dieser Bewertung. Das ist wichtig; ich werde nachher noch darauf zu sprechen kommen, warum ich dies hier noch einmal kurz anspreche.

Natürlich wissen wir um die hohe Dynamik bei der Behandlung des Melanoms. Davon ist nicht nur die Nutzenbewertung betroffen, sondern in noch größerem Ausmaß die Studienplanung und -durchführung, die ja, wie Sie wissen, einen deutlich größeren zeitlichen Vorlauf benötigen. Unsere Studie war für den Vergleich gegen Ipilimumab geplant und nicht für den nun relevanten Vergleich gegen Nivolumab, der lediglich explorativ erfolgte. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben derzeit auch nicht so reif, wie Sie es gerne sähen oder wie wir sie heute an dieser Stelle eigentlich benötigten.

Der vom IQWiG attestierte geringe Zusatznutzen oder geringere Zusatznutzen ist die Folge –
–

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn er gering wäre, wäre er ja gut.

Herr Neugebauer (BMS): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deshalb muss man das zu Protokoll ganz exakt formulieren.

Herr Neugebauer (BMS): Ich sage jetzt an dieser Stelle nichts daraufhin. – Der geringere Zusatznutzen ist die Folge der korrekt angewendeten Methodik. Das heißt für mich: Ich habe volles Verständnis, wie die Auswertung zustande kommt. Wenn man dieser Methodik streng folgt, kommt man zu diesem Schluss. Uns ist es darüber hinaus jedoch wichtig, zu einer sachgerechten Gesamtwürdigung der Kombinationstherapie zu kommen. Wir glauben, dass die vorliegende Bewertung der Bedeutung der Kombinationstherapie für die Versorgung der Patienten nicht gerecht wird.

Meine Damen und Herren, wir haben im Dossier dargestellt, dass sich für die Kombinationstherapie gegenüber Nivolumab ein deutlich positiver Trend für das

Gesamtüberleben zeigt. Dieser ist jetzt noch nicht signifikant, wird aber durch signifikante Vorteile bei weiteren Endpunkten wie Ansprechrate und PFS gestützt. Hierfür spricht auch das noch nicht erreichte mediane Gesamtüberleben. Die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse ist leider noch zu gering; das kann man ganz deutlich so sagen, und dies sehen wir auch. Lassen Sie mich jedoch kurz einordnen, was das in diesem Fall bedeutet: Nach 36 Monaten leben noch 58 Prozent der Patienten! Ich glaube, Sie stimmen mir zu: Wenn wir vor drei, vier oder fünf Jahren hier zusammengesessen hätten, so wäre dies in der Diskussion noch unvorstellbar gewesen. Auch die objektive Ansprechrate von ebenfalls 58 Prozent ist einzigartig und setzt Maßstäbe. Beim progressionsfreien Überleben zeigt sich, wie erwähnt, unserer Meinung nach ein signifikanter Vorteil der Kombination.

Meine Damen und Herren, der Unterschied bei den Nebenwirkungen zuungunsten der Kombinationstherapie soll hier nicht unberücksichtigt bleiben. Sie hatten angesprochen, dass wir auch darüber sprechen wollen und dies auf Ihrer Agenda steht; ebenso steht es auf der unseren. Dabei haben wir als Hersteller natürlich ein elementares Interesse daran, zu verstehen, wie sich eine Substanz nach der Anwendung in Studien auch in der Praxis bewährt. Aus diesem Grund sind die Rückmeldungen der Behandler sehr wichtig für unser Verständnis.

Im Hinblick auf die Kombinationstherapie zeigt sich: Die Erfahrung der behandelnden Experten mit den immunonkologischen Substanzen sowie die mit dem Paul-Ehrlich-Institut entwickelten Therapiealgorithmen erlauben in aller Regel eine erfolgreiche Handhabung, zumindest nach unserem Verständnis. Darüber hinaus ist die Phase der deutlich häufigeren patientenrelevanten Nebenwirkungen im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie auf die ersten sechs Therapiemonate beschränkt. Das bedeutet, wir sehen einen Peak in den ersten sechs Monaten und anschließend auf ein Niveau der Nivolumab-Monotherapie abfallende Nebenwirkungen. Selbst Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Kombinationstherapie abbrechen mussten, profitieren zum großen Teil von einem anhaltenden und langen Ansprechen, ohne eine neue antineoplastische Therapie zu benötigen.

Um die vorgelegten Ergebnisse angemessen würdigen zu können, ist es wichtig, die Effekte der Folgetherapien zu berücksichtigen. Es wundert überhaupt nicht, dass nach einer Nivolumab-Monotherapie Ipilimumab als Folgetherapie deutlich häufiger vertreten ist als nach einer Kombinationstherapie, die ja bereits Ipilimumab enthält. Die Effekte dieser Folgetherapie werden beim Gesamtüberleben mit erfasst, nicht jedoch bei den unerwünschten Ereignissen. Daher scheint der Vorteil beim Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie geringer, der Nachteil bei der Verträglichkeit aber größer.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen, auch deshalb, um die sich aus der Bewertung des IQWiG ergebende Frage – Herr Vorsitzender, Sie hatten es vorhin gerade angesprochen – zu beantworten: Braucht es die Kombinationstherapie überhaupt? – Die wichtigsten Indikatoren zeigen aus unserer Sicht allesamt in die richtige Richtung. Wir sehen einen positiven Trend beim Gesamtüberleben, immerhin mit einem Konfidenzintervall von 1,08, signifikante Überlegenheit beim Ansprechen und beim progressionsfreien Überleben, langanhaltendes Ansprechen auch nach Therapieabbruch, und wir sehen ein etabliertes Vorgehen bei einer erfolgreichen Handhabung der Nebenwirkungen. Ihre Frage, ob es dafür weitere Entwicklungen gibt, werden wir nachher in der Diskussion noch beantworten.

Damit ist die aufgeworfene Frage nach der Kombinationstherapie aus unserer Sicht mit einem klaren Ja zu beantworten. Ich halte die Kombinationstherapie für eine sinnvolle Option. Durch den zVT-Wechsel waren wir gezwungen, eine ungeplante Analyse heranzuziehen, die den Anforderungen des Verfahrens derzeit noch nicht genügt. Unserer Auffassung nach stellt die Kombinationstherapie heute jedoch eine maßgebliche Option in der Melanomtherapie dar. In der Gesamtwürdigung der geschilderten Umstände – ich hatte es eingangs angesprochen – ist ein Zusatznutzen aus unserer Sicht gegeben, auch wenn er heute noch nicht quantifizierbar ist; ich sage das so deutlich. Ich hoffe, Sie können nachher in der Diskussion unserer Meinung in diesem Punkt folgen.

Wie Sie wissen, ist im Rahmen der Studie 067 eine weitere Auswertung in zwei Jahren geplant, die – das sei an dieser Stelle noch erwähnt – auch die europäische Zulassungsbehörde EMA sehen möchte. Trotz der ungeplanten Analysen sehen wir heute bereits eine obere Konfidenzgrenze von 1,08. Daher sind wir davon überzeugt, dass wir mit dem nächsten Datenschnitt zum Gesamtüberleben den Zusatznutzen quantifizieren können.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, damit möchte ich meine Vorrede schließen. Ich bedanke mich, dass Sie mir etwas Zeit gegeben haben, hier als Eingangsstatement kurz unsere Punkte zu adressieren und noch einmal zu unterstreichen, wo aus unserer Sicht die Schwerpunkte sind. Ich glaube, es deckt sich mit den Punkten und Fragestellungen, die Sie eingangs erwähnt haben. Ich freue mich jetzt auf den Dialog mit Ihnen und auf den Austausch, sodass wir auf Ihre Fragen eingehen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann möchte ich die erste Frage an die anwesenden Praktiker richten. Ich will nicht nur auf die Stellungnahme der ADO rekurrieren, sondern auch einfließen lassen, was die DGHO, die heute nicht vertreten ist, gesagt hat. Sowohl die ADO als auch die DGHO sagen, dass die Kombitherapie trotz höherer Toxizität einen weiteren Fortschritt in der Behandlung des metastasierten Melanoms darzustellen scheine und teilweise als Standardoption bzw. vielfach eingesetzt werde. Aber die ADO sagt dann, es sollte vorrangig die Auswertung längerfristiger Überlebensdaten abgewartet werden. Man sagt: Ja, das ist ein Fortschritt; aber wie er zu beurteilen ist und ob er messbar ist und ob es sich am Ende realisiert, ist vielleicht offen.

Ähnlich formuliert auch die DGHO, die sagt, der Patient müsse die möglichen belastenden Nebenwirkungen gegen die Hoffnung auf längeres rezidivfreies Überleben abwägen, also Konfidenzintervall 1,08, Hoffnung. Das ist meines Erachtens der entscheidende Spagat, in dem wir uns heute befinden: Wir sehen die Nebenwirkungsprofile, wir sehen die Probleme; wir sehen aber beim Gesamtüberleben eben noch keine belastbaren Zahlen, egal, woraus dies resultiert.

Deshalb äußere ich folgende Frage an die ADO: Wie sehen Sie – ich hatte das eingangs adressiert – den Stellenwert heute? Es geht nicht um das Prinzip Hoffnung, so nach dem Motto, irgendwann in drei Jahren haben wir vielleicht reife Daten. Wie sehen Sie den Einsatz in der klinischen Praxis? Das ist meines Erachtens eine sehr wichtige Frage in Ergänzung dessen, was Herr Neugebauer gesagt hat. – Herr Mohr, bitte.

Herr Dr. Mohr (ADO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich nehme gerne dazu Stellung. Es ist so, dass die Kombinationstherapie in der Tat mehr Nebenwirkungen erzeugt. Neben der Studie, die uns hier zur Bewertung vorliegt, gibt es eine ganze Reihe von zusätzlichen Publikationen und Analysen, die uns ein bisschen mehr in die Richtung führen,

wo wir das Präparat einsetzen. Da sehen wir aus den gepoolten Analysen, die hier nicht so vorrangig Gegenstand sind, Folgendes:

Erstens. Die Kombinationstherapie hat bei Patienten mit Hirnmetastasen, die ja aus den Zulassungsstudien immer ausgenommen werden, ein deutlich besseres Ansprechen. Das heißt, wir haben hier in der Kombinationstherapie Remissionsraten zwischen 50 und 60 Prozent gegenüber Nivolumab alleine von um die 20 Prozent.

Zweitens. Uns liegen Datenanalysen zum Schleimhautmelanom vor. Dort liegt eine gepoolte Analyse über alle sechs Studien hinweg vor, wobei wir im Vergleich zu Nivolumab ein deutlich verbessertes Ansprechen und PFS für Patienten in der Kombinationstherapie haben, das etwa doppelt so lang bzw. doppelt so hoch ist.

Drittens. Wir haben anfängliche Daten zu Patienten bezüglich eines Markers, nämlich des PD-L1, was in bestimmten anderen Entitäten schon routinemäßig eingesetzt wird, im Melanom noch nicht, weil es etwas schwierig zu bestimmen ist. Da sehen wir einen deutlichen Vorteil bei den Patienten, die PD-L1-negativ sind, in der Kombinationstherapie gegenüber denjenigen Patienten, die dann nur das Nivolumab bekommen haben.

Weiter sehen wir einen großen Vorteil bei denjenigen Patienten, die in ihrer Erkrankung weit fortgeschritten sind. Das Melanom ist eine sehr schnelle Erkrankung. Das heißt, wenn ein Patient mit drei, vier involvierten Organen und mit einer erhöhten LDH kommt, dann habe ich in der Regel einen einzigen Therapieversuch, weil die Patienten innerhalb von zwei bis sechs Monaten versterben. Wenn ich nur einen einzigen Therapieversuch habe, dann muss ich eigentlich alles das geben, was ich habe; denn ich habe dann nicht noch eine zweite Möglichkeit, zum Beispiel Ipilimumab anschließend zu geben. Auch bei solchen Patienten setzen wir das regelhaft ein. Wir sehen auch hier aus einer Datenanalyse, dass gegenüber der Monotherapie etwa doppelt so viele Patienten in der Kombinationstherapie ein Langzeitansprechen haben, also PFS – es gibt noch keine OS-Daten –, und zwar bei erhöhtem LDH und auch bei zweifach erhöhtem LDH; das sind die in ihrer Erkrankung weit fortgeschrittenen Patienten.

Ich will es einmal so sagen: Es gibt an vielen Stellen, wenn man in die Thematik eintaucht, die Situation, dass wir auf diese Kombinationstherapie nicht verzichten können und nicht verzichten wollen. Im Angesicht eines raschen Todes, was anders ist als bei anderen Entitäten, ist es eben so, dass ich mir dann die Nebenwirkungen angucken muss. Dann sage ich: Ja, okay, das gibt es Nebenwirkungen, die ich sehr ernst nehmen und die ich gut begleiten muss. Da haben wir in den letzten fünf Jahren relativ viel durch das Ipilimumab gelernt, das wir als Erstes in der Dermatologie einsetzen durften.

In unserer Klinik machen wir es so, dass wir die Patienten in der Kombinationstherapie wöchentlich anrufen, um zu überprüfen, wie es ihnen geht. Hier müssen wir uns als Onkologen weiterentwickeln, hin in eine andere Form der Begleitung für diese Therapien. Das gilt sowohl für Nivolumab, was eben völlig andere Nebenwirkungen hervorruft als die Chemotherapien, aber insbesondere auch für die Kombinationstherapie.

Für uns ist es also eine Therapie, auf die wir nicht verzichten wollen und aus unserer Sicht auch nicht verzichten können, aber die wir in der Weiterentwicklung genauer einsetzen müssen und bei der wir schauen müssen, welcher Patient denn für die Monotherapie und welcher für die Kombinationstherapie infrage kommt. Ein Patient, der keine Compliance hat,

ist in der Kombinationstherapie schwierig zu behandeln. Wir müssen eine Compliance herstellen; sonst ist es schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mohr. – Ergänzungen? – Herr Eigentler.

Herr PD Dr. Eigentler (ADO): Ich möchte noch ergänzen. – Die Compliance ist sehr wichtig. Wir in Tübingen schauen auch sehr stark: Ist der Patient compliant? Wir arbeiten mit Konzepten, jetzt zum Beispiel mit einer App, womit wir fast täglich den Patienten kontaktieren und beispielsweise danach fragen, ob er erhöhte Stuhlgangfrequenz hat. Je früher wir lernen, die Nebenwirkungen zu erkennen, desto besser sind sie auch therapierbar. Wenn ich natürlich nur Toxizität maximal von Grad 1 oder 2 habe, ist sie natürlich vom therapeutischen Prozedere her ganz anders als eine Tox 3 oder 4. Da lernen wir auch. Wie gesagt, ich kann bestätigen: Die Colitis ist eine häufige Nebenerkrankung; sie ist aber mittlerweile für uns eine sehr gut therapierbare Nebenerkrankung.

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

Frau Dr. Müller: Erst einmal vielen Dank an die Fachgesellschaften. Sie haben schon sehr viel adressiert, was eigentlich noch offene Punkte waren. – Ich habe noch eine Frage an Sie von der ADO, wie Sie das mit der Verzerrung durch die Postprogressionstherapie sehen. Sie haben ebenso wie die DGHO darauf hingewiesen, dass die Patienten im Nivolumab-Mono-Arm zu einem gewissen Prozentsatz eine Ipilimumab-Folgetherapie bekommen haben und dass dadurch eine mögliche Verzerrung zuungunsten des Monoarms erfolgt wäre. Das unterstellt ja, dass die Patienten dadurch, dass sie Ipilimumab sequenziell hinter Nivolumab bekommen, einen Benefit haben; anderenfalls resultierte daraus keine Verzerrung. Meine Frage ist: Wie schätzen Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung den Benefit und die Toxizität dieses sequenziellen Regimes im Vergleich zu der Kombinationstherapie ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht es? – Dann beantworten Sie es, Herr Mohr.

Herr Dr. Mohr (ADO): Wir haben Daten aus der Behandlung von Patienten, die einen anderen PD-1-Inhibitor bekommen haben, nämlich das Pembrolizumab. Dort ist nach der Zulassungsstudie bei einem größeren Anteil von Patienten das Ipilimumab als Second-Line-Therapie eingesetzt worden. Dort sehen wir eine Ansprechrate zwischen 10 und 14 Prozent. Das heißt, wir haben eine klare Verzerrungsmöglichkeit. Die primäre Ansprechrate von Ipilimumab bei therapienaiven Patienten liegt ebenfalls um die 13 Prozent. Das heißt, wir wissen, dass wir bei denjenigen Patienten, bei denen man es dann überhaupt noch anwenden kann – das sind ja bei Weitem nicht alle, weil einige zu weit fortgeschritten sind –, ein ähnliches Ansprechen sehen.

Wir müssen aber wissen, dass das Ipilimumab etwa drei Monate braucht, um wirken zu können. Das heißt, in unseren früheren interdisziplinären Tumorboard-Entscheidungen, als wir in der Stadium-IV-Therapie nur Ipilimumab alleine hatten, war immer eine Entscheidung: Hat der Patient noch drei Monate zu leben oder nicht? Wenn er das nicht mehr hat und quasi präfinal ist, haben wir gesagt: Dann wollen wir diese Substanz nicht geben, weil sie dann eigentlich nur Morbidität erzeugt, aber keinen Vorteil mehr im Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nein, es ist eigentlich eine erschöpfende Antwort. Sie sagen, wenn es infrage kommt, zeigt es einen Benefit; man könnte es sozusagen auch sequenziell geben, weil es wahrscheinlich weniger toxisch ist als in Kombination – das war eigentlich der Hintergrund der Frage –, aber es kommt dann für viele nicht mehr infrage, für einen Teil der Patienten ist es zu spät. So habe ich Sie verstanden.

Herr Dr. Mohr (ADO): Ja. – Vielleicht noch eine Ergänzung: In der Sequenz ist die Toxizität quasi ähnlich. Das heißt, wenn Sie das addieren, Grad-3-, Grad-4-Toxizität von Nivolumab oder Pembrolizumab in der First-Line-Therapie, dann haben Sie zwischen 10 und 17 Prozent Grad-3-, Grad-4-Toxizitäten. Wenn Sie Ipilimumab alleine nehmen, dann haben Sie etwa zwischen 25 und 30 Prozent Grad-3-, Grad-4-Toxizitäten. Das heißt, wenn Sie es sequenziell geben, kommen wir auch auf etwa 50 Prozent Grad-3-, Grad-4-Toxizitäten, was in der Addition der Toxizität nicht unbedingt einen Benefit darstellt.

Das Zweite ist: Wenn Sie eine Second-Line-Therapie mit Ipilimumab nach einem PD-1-Inhibitor machen, dann versuchen Sie, ihn sozusagen relativ dicht an die Primärtherapie heranzurücken. Damit haben Sie quasi eine Kombinationstherapie, und dann sind die Toxizitäten auch so hoch. Dazu gibt es eine entsprechende Studie, die 064er-Studie. Das heißt, die sequenziell gegebene Kombination Nivo/Ipi Second-Line ist in der Gesamtoxizität eigentlich nicht viel anders zu bewerten als die Kombinationsgabe von vornherein.

Frau Dr. Müller: Darf ich noch eine Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Noch einmal an die ADO: Wie sind Ihre Erfahrungen, weil das ja auch angesprochen wurde, mit dem Benefit von Therapieabbruchern? Dazu gibt es ja auch eine Veröffentlichung. Sehen Sie hier eine positive Korrelation zwischen Nebenwirkungen und Wirkungen, die ja beide auf einer Verstärkung der Immunantwort basieren, und dies vor dem Hintergrund des Nachteils bei den Therapieabbrüchen?

Vielleicht können Sie, wenn Sie da eine positive Korrelation sehen, auch noch auf folgende Frage eingehen: Gibt es unter Umständen einen Prädiktor für ein gutes Ansprechen – das könnten zum Beispiel Nebenwirkungen sein –, und ist die Therapiedauer dann wirklich angemessen oder für alle angemessen, wenn Patienten mit vielen Nebenwirkungen möglicherweise bereits nach einer sehr viel kürzeren Therapiedauer einen Benefit zeigen?

Herr Dr. Eigentler (ADO): Ganz prinzipiell kann ich die Daten aus der eigenen klinischen Erfahrung unterstützen. Ein Patient, der zum Beispiel nach dem dritten Zyklus aufgrund einer Colitis abbrechen muss, hat dennoch ein gutes, meist auch ein ordentliches Ansprechen. Es ist allerdings nicht so, dass die Nebenwirkungen unmittelbarer Prädiktor für das Ansprechen sind. Wir sehen auch Patienten, die wenig oder gar keine Tox aufweisen und trotzdem ein gutes Ansprechen haben.

Was Sie ansprechen, ist bei uns im Tumorboard relativ schwierig: Wie lange halte ich zum Beispiel einen Patienten, der anspricht, unter Therapie? Das ist tatsächlich eine Frage, der wir uns auch noch widmen müssen. Da gibt es noch keine definitiven Empfehlungen. Wir machen es so: Der Patient muss mindestens über drei Stagings stabil oder in einer Complete Response sein, damit wir mit ihm diskutieren, ob wir die Therapie absetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, das war es an dieser Stelle?

Frau Dr. Müller: Vielleicht kurz noch etwas dazu – Sie haben es ja angedeutet –, wie Sie Folgendes sehen: Ist es ein Nachteil, dass wir hier im Kombinationsarm mehr Therapieabbrüche haben, oder gleicht sich das aus, macht es also keinen Unterschied? Das vielleicht noch einmal kurz von Ihrer Seite; der pU hat es ja auch gesagt.

Herr Dr. Mohr (ADO): Für das Ansprechen macht es eigentlich kaum einen Unterschied. Es ist auf jeden Fall nicht von Nachteil. Wir haben eigentlich den Patienten zu sagen: Sie haben jetzt zwar eine schwere Nebenwirkung, aber das bedeutet für Sie nicht, dass Sie auf diese Therapie, wenn Sie sie nicht mehr bekommen, schlechter ansprechen, sondern Sie sprechen genauso gut an, und der Therapieeffekt ist eben auch genauso dauerhaft. Das ist das, was wir bis jetzt von den Daten her sagen können.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte kurz zu einem Punkt zurückgehen, den Sie ansprachen, Herr Mohr. Sie rekurrierten auf verschiedene Patientengruppen, die gegebenenfalls profitieren können. Ich möchte darauf hinweisen, dass die Analysen, die Sie auch in der Stellungnahme zeigten, mitunter auf sehr geringen Patientenzahlen beruhen, und möchte noch einmal auf den Stellenwert dieser Daten im Vergleich zu der RCT hinweisen, die wir hier in der Bewertung beurteilt haben.

Ich habe auch noch eine Frage an den Hersteller, ebenfalls zu den Nebenwirkungen. Sie sagten im Eingangsstatement ebenso wie in Ihrer Stellungnahme, man könne in der Gesamtschau trotzdem einen Zusatznutzen ableiten. Ich wüsste gern, wie Sie das mit Aussagen in Übereinstimmung bringen, die Sie in vergangenen Dossiers gemacht haben, auch im Vergleich von Nivolumab gegen Ipilimumab, wobei die Nebenwirkungen von Ipilimumab ebenfalls massiv waren, auch wenn es hier tatsächlich gegebenenfalls auf Ipilimumab zurückzuführen ist, wobei Sie da von beträchtlichem bzw. erheblichem Zusatznutzen gesprochen haben. Können Sie das bitte noch einmal ein wenig ausführen?

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

Frau Dr. Kupas (BMS): Im Vorgängerdossier hatten wir den Vergleich gegenüber Ipilimumab und hatten da auch einen Schaden bei den Nebenwirkungen und ein signifikantes OS, und wir haben darin den Zusatznutzen genauso abgeleitet, wie wir das jetzt auch tun.

Wir sagen: Okay, wir sind jetzt hier zwar noch nicht signifikant, weil wir noch zu früh in der Analyse sind; wir haben aber so viele Indikatoren, zum Beispiel die Hazard Ratios über die Zeit, die stetig besser werden, und wir haben diese Tumor-Burden-Analyse, womit wir zeigen, dass die Kombination eigentlich die einzige Therapie ist, die die Tumorlast wirklich senkt. Wir haben uns den Zeitverlauf der AEs angeguckt, wobei wir auch hier zu einem Zusatznutzen kommen, allerdings nicht quantifizierbar, weil wir eben das signifikante OS hierzu noch nicht haben. Aber es steht nicht im Widerspruch zum Vorgängerdossier.

Herr Dr. Vervölgyi: Mir geht es hier mehr um die endpunktspezifische Ableitung. Das machen Sie in Dossiers ja auch immer. Während Sie hier auf Basis der Endpunkte zu

Nebenwirkungen eigentlich nicht von einem geringeren Nutzen sprechen, sprachen Sie auf der anderen Seite im Vergleich zu Ipilimumab auf Endpunktebene von einem beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen. Für mich steht das durchaus etwas im Kontrast zueinander. Mit geht es da tatsächlich nicht um die Gesamtabwägung.

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

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich glaube, ich verstehe die Frage nicht so ganz. In dem jetzigen Dossier haben wir natürlich bei den Nebenwirkungen auch den Schaden abgeleitet, der ja offensichtlich da ist – ihn wollen wir auch gar nicht schönreden –, haben aber natürlich, weil wir eben in dieser Analyse für das OS noch so früh sind, auch andere Endpunkte herangezogen, um einfach zu untermauern: Ja, wir sind jetzt noch nicht signifikant, aber wir sind davon überzeugt, dass wir definitiv signifikant werden; der Vorteil ist da, die Kurven zeigen das. Am Ende machen wir selbstverständlich immer eine Gesamtabwägung, auch in unseren Dossiers, und das haben wir hier ebenfalls getan.

Herr Dr. Mohr (ADO): Darf ich vielleicht noch eine ganz kleine Ergänzung äußern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Mohr (ADO): Ich möchte noch einmal auf die Patientenzahlen eingehen. Wir haben ja die Situation, dass wir zumindest beim Melanom nur etwa 50 Prozent unserer Patienten, die eigentlich im Stadium IV, das heißt fernmetastasiert, zu uns kommen, in solche Zulassungsstudien hineinbekommen. Deswegen sehen wir es als unsere Aufgabe an, uns dann eben auch einfach klinisch die Wertigkeit von Substanzen anzuschauen, und zwar außerhalb dieser relativ engen Gruppe, die eingeschlossen werden kann.

Das sind weitere 50 Prozent der Patienten. Dazu gehören eben Patienten wie solche mit Hirnmetastasen. Dazu liegen inzwischen bereits zwei randomisierte Phase-II-Studien vor, und beide zeigen das Gleiche, nämlich dass etwa die Ansprechrate bei Hirnmetastasen in der Kombinationstherapie zwischen 50 und 60 Prozent und in der Monotherapie bei 20 Prozent liegt. Patienten mit Hirnmetastasen sind eigentlich, wenn man keine substanziale Therapie machen kann, allesamt dem Tod geweiht, und zwar relativ rasch. Das ist eben einfach so.

Für das Schleimhautmelanom muss man es auch einfach so sehen, wie Sie es sagen: Natürlich sind das keine großen Patientenzahlen. Aber wir haben etwa 10 Prozent aller Patienten, die ein Schleimhautmelanom haben. Sie werden in solche Studien nicht eingeschlossen. Also ist es für uns wichtig, dies mit zu analysieren und die Wertigkeit einer Substanz für unsere Patienten dann auch zu evaluieren.

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

Herr Müller: Ich habe da eine Rückfrage an den Unternehmer, weil Sie die Überlebensdaten eben noch einmal erwähnt hatten. Wir hatten ja jetzt zum präspezifizierten Zeitpunkt keine Signifikanz der Überlebenszeit; das hatten wir aber bei Nivolumab gegen Ipilimumab. Jetzt haben wir zum 36-Monats-Zeitpunkt wiederum keine Signifikanz. Können Sie denn sagen, wann Sie da mit einer besseren Aussagekraft der Überlebensdaten rechnen können, welche Zeiträume Sie da etwa sehen?

Frau Dr. Kupas (BMS): Zuerst einmal: Dieser präspezifizierte Zeitpunkt war wirklich nur für den Vergleich gegenüber Ipilimumab geplant. Es gibt gegenüber Nivolumab keinen geplanten Zeitpunkt. In dieser Crux sind wir jetzt auch gerade: Für diese beiden sehr wirksamen Therapien muss man länger beobachten, um dann am Ende wirklich quantifizieren zu können, wie der Überlebensvorteil hierbei aussieht.

Wir haben uns das natürlich angeschaut: Der Trend hat sich verbessert. Wir sind jetzt bei einer oberen Grenze von 1,08 nach drei Jahren gegenüber 28 Monaten. Es gibt einen weiteren Fünfjahresdatenschnitt, und ich persönlich bin überzeugt, dass wir dann hier auch signifikante OS-Ergebnisse sehen werden. Das zeigen auch die Analysen der Hazard Ratios über die Zeit, bei denen wir sehen: Es wird wirklich stetig besser, die Kurven gehen spät auseinander, und sie gehen weiter auseinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt also, in zwei Jahren können wir dann damit rechnen?

Frau Dr. Kupas (BMS): Das ist der nächste Datenschnitt und auch der einzige, der dann noch für diese Studie gemacht werden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ja, das ist klar. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich will auch bezüglich dessen kurz nachhaken, was Herr Müller eben angesprochen hat. Sie haben ja klar gesagt, in zwei Jahren erwarten Sie das, und Sie hatten darauf nicht gepowert. Meine Frage bezieht sich auf Folgendes: Der angenommene Unterschied zwischen der Kombinationstherapie im Vergleich zu Nivolumab und der Kombinationstherapie im Vergleich zu Ipilimumab, worauf gepowert wurde, ist ja kleiner, auch wenn er hier nicht genau benannt wurde. Sehen Sie überhaupt die Möglichkeit, dass Sie aus dieser Studie, auch wenn man fünf Jahre nachbeobachtet, sozusagen valide Ergebnisse für diese Fragestellung generieren können? Man kann ja eine kleinere Fallzahl nicht in jedem Fall oder prinzipiell dadurch ausgleichen, dass man immer länger beobachtet. – Dies einfach als Nachfrage.

Dann habe ich noch eine Frage an die Kliniker; es betrifft auch etwas, was mit Overall Survival zusammenhängt. Sie haben eben, Frau Dr. Kupas, auf die Gesamtpopulation abgehoben,

(Frau Dr. Kupas [BMS] nickt.)

bei der Sie eine Signifikanz erwarten. Vom IQWiG wurde aber die Teilpopulation mit BRAF-Wildtyp herangezogen. Daher meine Frage an die Kliniker: Können Sie etwas dazu sagen, wie Sie das in der Praxis bei den Immuntherapien sehen, Wirksamkeit, Abhängigkeit vom BRAF-Mutationsstatus, unabhängig von anderen Alternativen, die es jetzt gibt? Das ist auch eine wichtige Frage; denn die Wahrscheinlichkeit, dass es mit einem Fünfjahres-Follow-Up ein Ergebnis gibt, das man verwerten kann, wäre natürlich in der Gesamtpopulation größer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas, dann die Praktiker.

Frau Dr. Kupas (BMS): Selbstverständlich kann ich nicht hellsehen; das ist natürlich klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach! Seit wann das denn nicht mehr?

(Vereinzelt Heiterkeit)

Frau Dr. Kupas (BMS): Aber wenn ich mir jetzt die Gruppenverläufe anschau und mir insbesondere die Analyse der Hazard Ratios über die Zeit anschau, dann denke ich, dass man mit dieser Patientenzahl und mit der Fünfjahresbeobachtungszeit auf jeden Fall in der Gesamtpopulation einen signifikanten Vorteil sehen kann. Wir sind jetzt schon bei 1,08. Bei den BRAF-Wildtyp-Patienten sind wir natürlich in einer noch kleineren Zahl; da ist die Power noch einmal etwas schlechter. Da weiß ich es nicht wirklich. Aber bei der Gesamtpopulation bin ich mir sicher, dass wir in fünf Jahren signifikant sind. Aber hellsehen kann ich nicht, leider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage. Zum Hellsehen, oder wozu?

Frau Dr. Müller: Die Frage war weniger, ob Sie erwarten, dass es signifikant wird, weil es ja auch ein Ergebnis wäre, wenn es nicht signifikant würde, sondern, ob Sie dann ein valides Ergebnis aus der Studie erwarten. Das war eigentlich eher die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Die niedrige Power verhindert ja eigentlich nur, echte Ergebnisse signifikant zu sehen; ich mache damit also falsch negative Fehler. Aber mein Alpha ist ja bei 5 Prozent bei der Analyse festgesetzt. Das heißt, wenn ich den Effekt hier sehe, dann kann ich ihn auch bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Die Praktiker.

Herr PD Dr. Eigentler (ADO): Wir haben eine Auswertung gemacht, wie häufig BRAF-Mutationen in Süddeutschland sind: 60 Prozent sind BRAF-Wildtyp, und ungefähr 40 Prozent haben die Mutation. Das heißt, wir sprechen über 40 Prozent, bei denen wir überhaupt diese Diskussion haben.

Es ist tatsächlich so, dass es schwierig ist, eine Empfehlung zu geben, weil uns sequenzielle Studien fehlen, also erst BRAF-/MEK-Inhibitor und dann Immuntherapie oder vice versa. Gefühlt ist es so, dass wir tendenziell eher die Immuntherapie als First-Line favorisieren. Die Gründe sind, dass wir erstens denken, dass das Therapieansprechen nachhaltiger ist. Zweitens heben wir uns die Kombination mit BRAF- und MEK-Inhibitoren immer noch ganz gern als zweite Option auf, weil wir wissen, dass dort Ansprechraten von ungefähr 80 Prozent vorhanden sind. Wenn der Patient zuerst unter Immuntherapie progredient ist, haben wir noch eine zweite Option in der Hinterhand, die dann zu 80 Prozent sicher eine Tumorreduktion für den Patienten mitbringt. Aber, wie gesagt, zuerst kommt die Immuntherapie mit der Hoffnung, das Overall Survival zu tangieren, und als zweite Option dann ein BRAF- und MEK-Inhibitor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das war schon einmal eine wichtige Information, weil das ja lange noch offen war, auch hinsichtlich der Geschwindigkeit des Therapieansprechens.

Meine Frage war jetzt eher folgende – vielleicht, Herr Mohr, können Sie auch noch einmal etwas dazu sagen –: Wie sehen Sie den Vergleich zwischen mutierten und Wildtyp-Patienten bezüglich des Ansprechens für die Immuntherapie in dieser Therapiesituation, also in der First-Line? Ich habe jetzt gehört, es wird gegeben. Aber sehen Sie da Unterschiede? Ich

frage dies, weil der pU darauf abhebt, dass er keine Effektmodifikation sieht, und er sagt, man könne auch dann, wenn man hier nur BRAF-Wildtyp bewertet, die Gesamtpopulation heranziehen. Sehen Sie da etwas aus Ihrer klinischen Erfahrung?

Herr Dr. Mohr (ADO): Das ist eine wichtige Frage. Wir haben von allen Immuntherapien Daten dazu, sowohl von Nivolumab mono als auch von Pembrolizumab mono als auch von der Kombinationstherapie, ebenso von Ipilimumab mono. Wir sehen eigentlich bei keiner der Immuntherapien einen Unterschied zwischen BRAF-mutierten und BRAF-wild-type-Patienten. Das heißt, diese Therapien sprechen genauso gut bei BRAF-mutierten Patienten an wie bei BRAF-wild-type-Patienten. Insofern haben wir dann als First-Line die Wahl immer nach anderen Kriterien zu treffen, welche Therapie wir zuerst einsetzen. Es ist ein offener Disput in der medizinischen Gesellschaft, wer was zuerst einsetzt.

Wir machen es ähnlich wie in Tübingen. Das heißt, wir setzen momentan Immuntherapeutika eher first-line ein, und zwar bei Patienten, die nicht symptomatisch sind; das ist für uns der entscheidende Punkt. Dann kann man in die Wissenschaft einsteigen: Was ist der Hintergrund? Der Hintergrund ist, dass wir aktivierte T-Zellen innerhalb des Tumors brauchen. Diese aktivierten T-Zellen sind zum Teil am Anfang dort vorhanden; man nennt das einen heißen Tumor, „hot tumor“. Wenn wir mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor über eine ganze Weile therapiert haben und gewartet haben, bis der Patient auf dieser Therapieform resistent ist, dann wissen wir, dass diese T-Zellen aus dem Tumor verschwinden. Also müssen wir früher mit einer Immuntherapie starten, entweder direkt am Anfang oder nach einer kurzen Vorbehandlung mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor. Das ist im Moment in den meisten Key-Zentren der Therapiealgorithmus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Sickmann von BMS, bitte.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ich möchte dazu noch zwei Punkte ergänzen, zum einen, dass wir in unseren Studien keinen Beleg für einen Unterschied im Ansprechen oder in der Wirksamkeit unserer I-O-Substanzen in Abhängigkeit vom BRAF-Status sehen, und zum anderen, dass es nach allgemeiner Auffassung auch keinen mechanistischen Hintergrund gibt, um einen solchen Unterschied anzunehmen. Man muss sich klarmachen, dass I-O-Therapien, also Checkpoint-Modifizierer, und zielgerichtete Therapien, also TKIs, unterschiedliche Signalkaskaden – MAPK-Weg; hier ist es der PI3K Interactive Pathway – in unterschiedlichen Zellen ansprechen. Das geschieht zum einen in Tumorzellen, und zum anderen sind es wie in unserem Fall bei den Checkpoint-Modifizierern die T-Lymphozyten. Es gibt also auch aus dieser Erwägung heraus keinen Grund, einen solchen Unterschied anzunehmen. Dies findet seinen Niederschlag auch in den Zulassungen der EMA – hier wird kein Unterschied gemacht – und ebenso in den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie. Auch hier werden die TKIs und die I-O-Therapien gleichberechtigt für die Behandlung von BRAF-positiven Patienten erwähnt.

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

Frau Bickel: Ich habe jetzt erneut eine Frage. Sie äußerten eben, in den Zentren, in denen Sie behandeln, gehen Sie so vor, dass Sie sagen, auch bei BRAF-Positiven würden Sie die Immuntherapie einsetzen. Aber Sie sagten, das werde kontrovers diskutiert. Da gibt es, so

höre ich heraus, auch andere Strömungen. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen.

Herr PD Dr. Eigentler (ADO): Eines unserer Probleme besteht darin, dass es keine direkte Vergleichsstudie gibt. Wir helfen uns also mit indirekten Vergleichen, und wir diskutieren das natürlich auch im Rahmen der Leitlinie. Die meisten sind eigentlich schon so, dass man erst I-O-Therapie macht und dann erst BRAF-/MEK-Inhibitor, bis auf wenige Ausnahmen, bei denen die Tumorlast und die Dynamik des Tumors so hoch ist, dass man eben denkt, dass man mit den BRAF- und MEK-Inhibitoren, die ja unmittelbar wirken, tatsächlich palliativ mehr für den Patienten erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Dann haben wir noch einmal Herrn Marx. – Bitte.

Herr Marx: Ich habe eine Frage bezüglich der unerwünschten Wirkungen, über die jetzt schon viel gesprochen wurde. Das IQWiG hat kritisiert, dass Ereigniszeitanalysen im Dossier fehlten. Haben Sie sie im Rahmen der Stellungnahme noch nachgereicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Wir hatten im Dossier Ereigniszeitanalysen. Das IQWiG kritisierte, dass wir sie für die spezifischen UEs nicht gezeigt haben. Da ist es so, dass beide Therapien das gleiche Nebenwirkungsspektrum haben und somit die Gesamtkategorie „UEs Grad 3/4“ im Prinzip genau diese spezifischen UEs auf beiden Seiten abbildet. Deswegen haben wir dazu nichts nachgereicht, weil wir viele andere Analysen noch nachgereicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Fragen mehr. – Herr Neugebauer, möchten Sie zusammenfassen, was aus Ihrer Sicht in den letzten 55 Minuten relevant war?

Herr Neugebauer (BMS): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit, uns kurz aus unserer Sicht zum Abschluss zu der Anhörung zu äußern. Zuerst vielen Dank für den offenen Dialog und für die Fragen. Ich hoffe, wir konnten im Rahmen der konstruktiven Diskussion im Hinblick auf das Thema des nicht geplanten Vergleichs und den daraus resultierend noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben die Fragen soweit beantworten.

Aber lassen Sie mich zum Schluss bitte noch einmal Folgendes verdeutlichen: Wir gehen davon aus, dass auf Basis der Daten die Kombinationstherapie derzeit die effektivste immunonkologische Therapie und mit Blick auf das Langzeitüberleben wohl überhaupt die derzeit effektivste Therapie zur Behandlung des metastasierten Melanoms ist. Deshalb bitte ich Sie zum Abschluss noch einmal, unter Abwägung aller Umstände, so der Änderung der Vergleichstherapie im ersten Bewertungsverfahren, der Kombinationstherapie im heutigen Verfahren mit der neuen Vergleichstherapie eine faire Chance im Sinne der Patienten zu geben.

Ich weiß, dass wir nicht alle Daten heute so liefern können und sie nicht so auswerten können; aber ich denke, in der Diskussion hat sich doch heute auch gezeigt, dass wir einen positiven Trend sehen und dass hoffentlich die Fragen, die am Anfang aufgeworfen worden sind, weitgehend beantwortet werden konnten, weniger von uns, vielleicht mehr aus der klinischen Praxis heraus. Dazu können wir weniger sagen. Wir haben die klinische

Forschung an dieser Stelle; aber in der Praxis stellt sich heraus, wie es angewendet wird und gesehen wird. Von daher noch einmal vielen Dank für die sehr offene und, wie immer gewohnt, in der Sache harte, aber sehr respektvolle Diskussion. – Danke schön. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich will es jetzt nur noch einmal sagen, Herr Neugebauer: Die zVT ist ja geändert worden, weil Ihr eigenes Produkt im Vergleich so saugut abgeschnitten hat. Ich habe schon Konstellationen erlebt, wo, wenn in solchen Fällen die zVT nicht geändert wurde, dann andere sagten, na ja, das ist dann irgendwie auch unfair. Das Leben nimmt manchmal Kurven und Windungen. Da muss man halt einfach sehen – das war ja das, was Herr Vervölgyi eben angesprochen hat –, dass Sie eben einen beträchtlichen Zusatznutzen gezeigt haben, der zum einen aus deutlichen Verlängerungen im medianen Überleben und zum anderen aus der Dämpfung von unerwünschten Ereignissen resultiert. Wenn man gesagt hätte, das interessiert uns nicht, wir machen aber trotzdem eine andere zVT, dann hätte das sicherlich auch an der einen oder anderen Stelle Diskussionen hervorgerufen. – Ich sage dies, damit es für den geneigten, unbefangenen Leser dieses Wortprotokolls im Raume steht, dass es kein Akt der Willkür war, sondern ein Ergebnis eines hervorragenden Produktes, das auch mit hervorragender Bewertung als Monosubstanz herausgegangen ist. Das muss man einfach sagen.

Herr Neugebauer (BMS): Vielen Dank für die Richtigstellung; dem ist nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist für die Betriebshygiene; wir wollen doch vernünftig miteinander umgehen. – Danke schön, danke für die Diskussion in der letzten Stunde. Wir werden uns damit zu beschäftigen haben. Ich nehme mit, dass wir in zwei Jahren erneut einen Datenschnitt bekommen, der eben auch für die EMA noch vorgelegt werden muss. Das heißt, das ist jetzt nicht irgendetwas, was so im Raume steht, sondern es ist eine regulatorische Auflage, die Sie zu erfüllen haben. Wir werden jetzt auf der Basis der Anhörung die entsprechenden Entscheidungen zu treffen haben.

Danke schön für die Beantwortung der Fragen, danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag noch! Das Wetter ist trüb, aber machen Sie das Beste daraus. – Die Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 12.00 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2017-06-15-D-295 Nivolumab/Ipilimumab

Stand: Juli 2017

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

Nivolumab/Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

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 Übersicht „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, in denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Ipilimumab (Melanom; Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten):

- Beschluss vom 5. Juni 2014
- Beschluss vom 7. April 2016 über die Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 5. Juni 2014

Nivolumab (Melanom; Monotherapie):

- Beschluss vom 7. Januar 2016
- Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 7. Januar 2016

Pembrolizumab (Melanom):

- Beschluss vom 4. Februar 2016

Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab):

- Beschluss vom 15. Dezember 2016

Talimogen laherparepvec (Melanom):

- Beschluss vom 15. Dezember 2016

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®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: „OPDIVO ist [...] in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.“
Dacarbazin L01AX04 generisch	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.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	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.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.
Talimogen L01XX51 IMLYGIC®	Imlygic ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Systematische Recherche:.....	4
Indikation:.....	5
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews	9
Systematische Reviews.....	9
Leitlinien	12
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	31
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	33
Literatur:.....	35

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Melanom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 31.05.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1056 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 26 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	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
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2016 [8]. G-BA, 2016 [4].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab</p> <p>Vom vom 7. Januar 2016 und 15. Dezember 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2015 [12] und IQWiG, 2015 [13].</p>	<p>Fazit: OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Dacarbazin oder Ipilimumab</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [3].</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 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) vom 15. Dezember 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2016 [14] und IQWiG, 2016 [10].</p>	<p>Fazit: 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]</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Nivolumab oder Pembrolizumab <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter</p>

	<p>Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2017 befristet.</p>
<p>G-BA, 2016 [6].</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 - Talimogen laherparepvec vom 15. Dezember 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2016 [17]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.12.2015):</p> <p>IMLYGIC® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Pembrolizumab oder Nivolumab <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [2] und G-BA, 2016 [7].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues</p>	<p>Fazit:</p> <p>Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013:</p> <p>Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.</p> <p><i>Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.</i></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: Dacarbazin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</p>

<p>Anwendungsgebiet) vom 7. April 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [11] und IQWiG, 2014 [9].</p>	<p>a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [5].</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 - Pembrolizumab vom 4. Februar 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2015 [16] und IQWiG, 2016 [15].</p>	<p>Fazit:</p> <p>KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ipilimumab</i> <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ipilimumab: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</i></p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.</i></p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes (Ipilimumab): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</i></p>

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

Systematische Reviews

<p>pCODR, 2016 [1].</p> <p>pan-Canadian Oncology Drug Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this review is to evaluate the safety and efficacy of nivolumab for the treatment of adult patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, regardless of BRAF status. • Previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, regardless of BRAF status.
<p>Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma; Final Clinical Guidance Report</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: (patients with) stage III or IV melanoma</p> <p>Intervention: Nivolumab</p> <p>Komparator. k.A.</p> <p>Endpunkt: k.A.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis Juli/August 2015 in Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Pubmed und zusätzliche „graue Literatur“</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 RCTs (davon CheckMate 066 relevant)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: SIGN-50 Checklists were applied as a minimum standard. Additional limitations and sources of bias were identified by the pCODR Review Team</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>CheckMate 067: Therapienaive Patienten:</p> <p><u>Qualitätsbewertung:</u></p> <p>CheckMate 067 is still not yet completed; estimated study completion date is October 2017.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall, risk of bias low: • Randomization, allocation concealment: low risk of bias • Blinding: double-blind. Overall, the risk of performance bias and detection bias was low. • Attrition: The primary reason for withdrawal in CheckMate 067 was due to disease progression (for the nivolumab arm and ipilimumab arm) and study drug toxicity (for the nivolumab plus ipilimumab arm). Overall, risk of attrition bias was low. • Selective Reporting: no • Protocol deviation: low risk of bias

Of note, over 30% of patients had a BRAF V600 mutation

Efficacy endpoints:

Overall study population: CheckMate 067 demonstrated statistically significant improvements in progression-free survival and objective response rates in favour of nivolumab compared with ipilimumab (hazard ratio [HR] for death or disease progression, 0.57, [99.5% confidence interval (CI), 0.43 to 0.76; $p < 0.001$]; odds ratio for objective response, 6.11 [95% CI, 3.59 to 10.38; $p < 0.001$]). Median PFS was 6.9 months for the nivolumab group and 2.9 months for the ipilimumab group.

BRAF wild type: In a subgroup analysis by BRAF mutation status, there was a statistically significant and clinically meaningful difference in progression-free survival in favour of nivolumab (median 7.89 months) compared with ipilimumab (median 2.83 months; HR 0.50, 95% CI 0.39 to 0.63) in patients with BRAF wild-type disease.

Toxicity:

In CheckMate 067, less frequent grade 3 or 4 treatment-related adverse events were reported for patients who received nivolumab (16.3%) compared with those who received ipilimumab (27.3%). A total of 7.7% of patients who received nivolumab alone discontinued therapy due to any treatment-related adverse event compared with 14.8% of patients who received ipilimumab alone. Two deaths were attributed to study drug toxicity: one death in a patient treated with nivolumab (neutropenia) and the other death in a patient treated with ipilimumab (cardiac arrest).

CheckMate 037: Previously Treated Advanced Melanoma

Nicht relevant, da Untersuchung von Personen mit BRAF-Mutation

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

the Clinical Guidance Panel concluded that there is an overall net clinical benefit to nivolumab monotherapy in the treatment of patients with previously untreated unresectable stage III or IV melanoma, regardless of BRAF mutation status, compared with ipilimumab. This conclusion is based on one well-conducted randomized controlled trial that demonstrated a clear statistically significant and clinically meaningful benefit in progression-free survival in favour of nivolumab monotherapy compared with ipilimumab monotherapy in patients with advanced melanoma

5. *Kommentar zu Review: Für die vom vorliegenden AWG umfasste Population kann lediglich eine Aussage zur Erstlinientherapie abgeleitet werden.*

Leitlinien

<p>Leitlinienprogramm m Onkologie der AMWF, 2016 [18]. Ggf. Organisation</p>	<p>Zielsetzung: Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen.</p>
<p>S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Version 2.0</p>	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> – Grundlage der Empfehlungen ist die Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, die Adaptierung vorhandener evidenzbasierter internationaler Leitlinien, sowie bei Fehlen einer Evidenzgrundlage auf Basis guter klinischer Praxis. Alle Empfehlungen wurden durch interdisziplinäre Repräsentanten bewertet und abgestimmt. – Die Empfehlungen wurden auf Basis von Schlüsselfragen erarbeitet, die zu Beginn im Kick-off-Meeting durch die Mandatsträger konsentiert wurden. – Nach Feststehen der Quell-Leitlinien wurde eine tabellarische Übersicht mit den Kernaussagen sowie der zugrundeliegenden Evidenz der Leitlinien in Bezug auf die vor initialer Konferenz (1. Konsensuskonferenz) der Leitliniengruppe vorbereiteten Schlüsselfragen erstellt. Bei übereinstimmender Beantwortung der Schlüsselfragen mit ausreichend hoher Evidenz wurde eine Leitlinienadaptation geplant. Bei fehlender Übereinstimmung wurde eine De-novo-Recherche, bei fehlender Evidenz eine Beantwortung durch Konsens geplant. – De-novo Recherche erfolgte zentral [...] im September-Oktober 2015 unter Benutzung von 3 Datenbanken: - Medline über Pubmed, - Cochrane Library (alle Datenbanken),- Embase über Ovid – Die Bewertung der Literatur erfolgte im September-Oktober 2015 unter Verwendung etablierter Instrumente. Evidenzsynthese und Formulierung der Empfehlungen im Anschluss im Konsensverfahren. <p>Evidenzbasierte Empfehlungen: Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche</p> <p>Konsensbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens</p>

beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener Empfehlungsgrad (A/B/0).

LoE

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle oder keiner
2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80 % Nachbeobachtungsrate)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF und das OL-Office moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen (EK). Für die

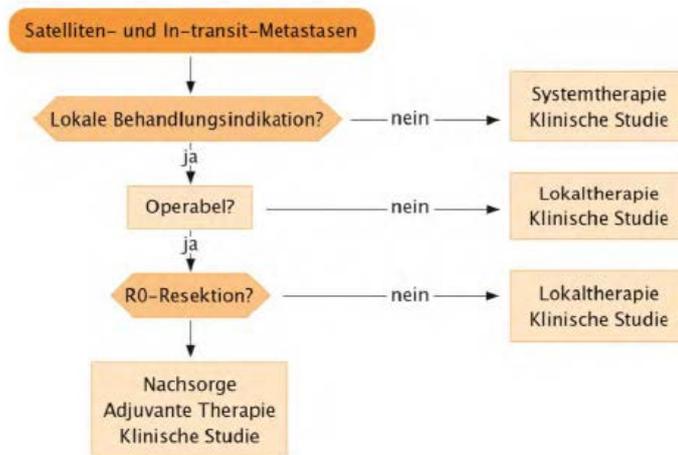
Graduierung von Empfehlungen die auf einem Expertenkonsens basieren, wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet. Die Stärke dieser Empfehlungen ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 1

Sonstige methodische Hinweise: Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt maximal 5 Jahre. Unabhängige Finanzierung und Angaben von Interessenskonflikten.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Lokoregionale Metastasen:

3.4.5. Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen



3.4.6. Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen

3.85.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	Die chirurgische Therapie lokoregionaler Metastasen soll durchgeführt werden, wenn – bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung – dadurch perspektivisch eine makroskopische und mikroskopische vollständige Entfernung (R0-Resektion) der Metastasen möglich ist.	
	Konsensstärke: 96 %	

3.4.7. Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen

3.86.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad 0	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.	
Level of Evidence 4	De-novo-Recherche: [421-425]	
	Konsensstärke: 100 %	

3.4.8. Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

3.87.	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen sollten wenn möglich im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.	
	Konsensstärke: 100%	

3.88.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen können verschiedene lokale Verfahren angewandt werden, wobei die höchsten Ansprechraten für die intratumorale Injektion von Interleukin 2 und die intratumorale Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin beschrieben sind. Talimogene Laherparepvec (T-VEC) kann als weitere Therapieoption bei lokoregionalen Metastasen eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b (T-VEC) 2a (Sonstige)	De-novo-Recherche: [429-440] De-novo-Recherche 2015: [441]	
	Konsensstärke: 100,0%	

3.5.5. Operative Therapie von Fernmetastasen

3.106.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Jeder Patient mit Metastasen eines malignen Melanoms bedarf einer interdisziplinären Entscheidung zur Indikation für eine operative Therapie. Die Resektion von Fernmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sie technisch als R0-Resektion machbar ist und <ul style="list-style-type: none"> kein inakzeptables funktionelles Defizit erwarten lässt positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfren Intervalls) andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder weniger erfolgversprechend sind 	
Level of Evidence 2b	De-novo-Recherche: [478-480]	
	Konsensstärke: 100 %	

3.5. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

3.5.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

3.5.6.4. Immuntherapie im Stadium IV

3.110.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad A	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei sind PD1-Antikörper oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen*.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [502-506]	
	Konsensstärke: 92,3%	

*Auch für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil für jene Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden. (Pembrolizumab 2-wöchentlich vs. Ipilimumab HR 0.63; p=0.0005; Pembrolizumab 3-wöchentlich vs. Ipilimumab HR 0.69; p=0.0036).

Erläuterung:

Neben Ipilimumab stehen nun zwei weitere Immuntherapeutika, Nivolumab und Pembrolizumab, zur Behandlung des nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms zur Verfügung. [...]

Es konnte in therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einer wild-typ-Sequenz in BRAF in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie gezeigt werden, dass Nivolumab (3 mg/kg, q14) der Vergleichssubstanz Dacarbazine (1000mg/m², q21) in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR für Tod 0.42; 99.79% CI, 0.25-0.73; p<0.001, medianes Gesamtüberleben nicht erreicht) und Ansprechrates (40.0% (95% CI, 33.3-47.0) für Nivolumab vs. 13.9% (95% CI, 9.5-19.4) für DTIC, P<0.001) signifikant überlegen ist [505]. Die Überlegenheit von Nivolumab war in PD-L1 positiven und negativen Patienten nachweisbar.

Die Wirksamkeit des PD-1 Antikörpers Pembrolizumab wurde in Therapie-naiven und bei Nachweis der Mutation BRAFV600 auch in Patienten mit einer Vorbehandlung mit einer zielgerichteten Therapie in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie untersucht [506]. In dieser dreiarmligen Studie wurden Pembrolizumab 10mg/kg q14 und Pembrolizumab 10mg/kg q21 mit Ipilimumab 3mg/m² q21 (4 Zyklen) verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass das PFS für beide Pembrolizumab-Arme signifikant länger war als für Ipilimumab (HR für Krankheitsprogress, 0.58; p<0.001 für beide Pembrolizumab-Arme vs ipilimumab; 95% CI, 0.46-0.72 und 0.47-0.72).

Eine erste prospektive, randomisierte Phase 3 Studie (CA209-067) untersuchte die duale Immun-Checkpoint Blockade mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und die Monotherapie mit Nivolumab im Vergleich zur Monotherapie mit Ipilimumab in Therapie-naiven Patient mit und ohne Nachweis einer BRAF Mutation [504]. In Bezug auf den ersten ko-primären Endpunkt PFS zeigte sich eine signifikante Verlängerung in den Nivolumab-Armen im Vergleich zu Ipilimumab (medianes PFS: 11.5 Monate (95% CI, 8.9-16.7) bei Nivolumab plus Ipilimumab, vs. 2.9 Monate (95% CI, 2.8-3.4) bei Ipilimumab (HR für Tod oder Krankheitsprogress: 0.42; 99.5% CI, 0.31-0.57; p<0.001), sowie 6.9 Monate (95% CI, 4.3-9.5) für Nivolumab (HR im Vergleich zu Ipilimumab, 0.57; 99.5% CI, 0.43-0.76; p<0.001). Daten zum zweiten, ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden bisher nicht berichtet. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für PD-L1 positive (5% und 1% cut-off) für beide Nivolumabarme ein medianes PFS von 14 Monaten. In Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren war das PFS für die Kombinationstherapie länger als für

Nivolumab (11.2 Monate [95% CI, 8.0-NR] vs. 5.3 Monate [95% CI, 2.8-7.1]).

In der CA209-067 Studie zeigten sich Therapie-bedingte Nebenwirkungen (CTC Grad 3 oder 4) in 16.3% Patienten der Nivolumab-Gruppe, in 55.0% der Patienten der Ipilimumab plus Nivolumab Gruppe und in 27.3% der mit Ipilimumab-behandelten Patienten.

Literatur:

502. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med, 2010. 363(8): p. 711-23.

503. Robert, C., et al., Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med, 2011. 364(26): p. 2517-26.

504. Larkin, J., et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med, 2015. 373(1): p. 23-34.

505. Robert, C., et al., Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med, 2015. 372(4): p. 320-30.

506. Robert, C., et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med, 2015. 372(26): p. 2521-32.

3.5.6.5. Monochemotherapie

3.111.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad 0	Falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen, kann eine Monochemotherapie mit Dacarbazin als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [499, 500, 503, 505, 512, 515, 516, 518-533]	
	Konsensstärke: 95,7%	

3.5.6.6. Polychemotherapie

3.112.	Evidenzbasiertes Statement	2016
Empfehlungsgrad 0	Falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen, kann eine Polychemotherapie als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden. Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten als bei der Monochemotherapie zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [534]	
	Konsensstärke: 95,5%	

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2003 wurden 7 randomisierte Studien gefunden, die eine Polychemotherapie mit DTIC verglichen [535]. Untersucht wurde jeweils im Vergleich zu DTIC alleine das Dartmouth-Schema (Dacarbazin, Carmustin,

Cisplatin und Tamoxifen), die Kombination Vindesine und DTIC, die Kombination Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin, die Kombination Detorubicin und DTIC, die Kombination Carmustin und Vincristin, die Kombination Carmustin, Vincristin und DTIC, die Kombination Lomustin, Vincristin und DTIC sowie das BHD-Schema (Carmustin, Hydroxyurea und DTIC). Für das Dartmouth-Schema konnte in einer Studie ein signifikant verbessertes Ansprechen (18,5 % vs. 10,2 %, p = 0,09) gezeigt werden. Jedoch wurde in keiner Studie eine signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht. Alle Vergleichsarme waren deutlich toxischer als eine DTIC-Monotherapie [523, 529, 536-540]. Eine Polychemotherapie kann daher nicht als Standardtherapie der ersten Linie empfohlen werden.

Literatur:

535. Eigentler, T.K., et al., Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol*, 2003. 4(12): p. 748-59.

529. Ringborg, U., et al., Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 1989. 6(4): p. 285-9.

536. Carter, R.D., 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). *Cancer Treat Rep*, 1976. 60(5): p. 601-9.

537. Chapman, P.B., et al., Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 1999. 17(9): p. 2745-51.

538. Chiarion Sileni, V., et al., Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res*, 2001. 11(2): p. 189-96.

539. Luikart, S.D., G.T. Kennealey, and J.M. Kirkwood, Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 1984. 2(3): p. 164-8.

540. Moon, J.H., 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. *Cancer*, 1975. 35(2): p. 368-71.

3.5.7. Radiotherapie von Fernmetastasen

3.115.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 1b	Konventionelle Fraktionierungsschemata zeigen im Vergleich zu höheren Einzeldosen (> 3 Gy) die gleiche Effektivität bezüglich der lokalen Tumorkontrolle.	
	De-novo Recherche: [564]	
	Konsensstärke: 100 %	

<p>SIGN, 2017 [26].</p> <p>Ggf. Organisation</p> <p>Cutaneous melanoma</p> <p>SIGN 146</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>This guideline provides advice at all stages of the patient's pathway of care, from primary prevention to early recognition, treatment and follow up.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • SIGN is a collaborative network of clinicians, other healthcare professionals and patient organisations and is part of Healthcare Improvement Scotland. • SIGN guidelines are developed by multidisciplinary groups of practising healthcare professionals using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. (Teilnehmer der LL-Gruppe transparent dargestellt) • A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Information Officer. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2004–2016. • Each of the selected papers was evaluated by two Evidence and Information Scientists using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence by the guideline development group. • Relevant Key question: In patients with advanced melanoma (unresectable stage IIIC or stage IV) which is the most clinically and cost effective systemic therapy? • Consultation and peer review of the guideline • This guideline was issued in 2017 and will be considered for review in three years. • Col available <p>LoE/ GoR:</p>
--	--

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 ⁺⁺	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Sonstige methodische Hinweise

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Management of advanced (unresectable stage IIIC or IV) melanoma

9.2 SURGERY

✓ Metastasectomy should be considered in patients with stage IV disease

Metastasectomy may be an option for patients with distant skin, node and visceral metastases. In subcutaneous metastases prevention of ulceration of superficial lesions is best prevented by resection when the lesions are at a size where skin closure is possible. Surgery of single or localised metastases has been shown to be associated with improved survival.¹⁹⁰ The proportion of patients suitable for metastasectomy ranges from 10% to 25%.¹⁹¹⁻¹⁹³

Literatur:

190 Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauß B, Rassner G, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. Cancer 1997;79(12):2345-53.

191 Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol 2000;18(22):3782-93.

192 Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, Takita H. Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 1994;115(3):295-302.

193 Wong JH, Skinner KA, Kim KA, Foshag LJ, Morton DL. The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery* 1993;113(4):389-94.

9.3 SYSTEMIC THERAPY

9.3.2 IMMUNOTHERAPIES

R | Ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab monotherapy or ipilimumab/nivolumab combination therapy are recommended for patients with unresectable stage IIIC and IV melanoma.

Several RCTs have demonstrated that novel immunotherapies are effective in improving outcomes in patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma.

A trial comparing ipilimumab to glycoprotein100 (gp100) for second-line therapy found that ipilimumab was associated with improved overall survival (OS) of 10.1 months versus 6.4 months (HR 0.66; p=0.003). 199

Compared to chemotherapy for first-line treatment, nivolumab had a PFS of 5.1 versus 2.2 months, HR 0.43, 95% CI 0.34 to 0.56; one-year OS was 72.9% versus 42.1%, HR 0.42, p<0.001.200

(LoE: 1+)

Ipilimumab has also been compared to nivolumab and pembrolizumab in RCTs.

Pembrolizumab (two-weekly or three-weekly) was associated with an improved six-month PFS of 47.3% (two-weekly) or 46.4% (three-weekly) compared to 26.5% for ipilimumab, HR 0.58; p,0.001; one-year OS was 74.1%, 68.4% or 58.2% respectively HR 0.63; p=0.0005 for two-weekly pembrolizumab, HR 0.69; p=0.0036 for three-weekly pembrolizumab; the response rate was 33.7% versus 32.9% versus 11.9% (p<0.001 for both comparisons).201

The combination of nivolumab and ipilimumab improved outcomes compared to ipilimumab or nivolumab alone (PFS 11.5 months (combination) versus 2.9 months (ipilimumab) versus 6.9 months (nivolumab), HR 0.42; p<0.001). This study also confirmed that the outcomes for nivolumab were significantly improved compared to ipilimumab; PFS 6.9 months versus 2.9 months, HR 0.57 (p<0.00001).191 **(LoE: 1+)**

All of the novel immunotherapy agents are associated with a significant risk of autoimmune toxicity including colitis. Grade 3–4 toxicity rates are generally lower with single agent nivolumab (11.7%) and pembrolizumab (10.1–13.3%), higher with ipilimumab (10–19.9%) and highest with the combination of nivolumab and ipilimumab (55%).199-203 **(LoE: 1+)**

	<p>While there is evidence of efficacy for novel immunotherapies, optimal choice, sequence and combination of therapies are still to be determined.</p> <p><u>Literatur:</u></p> <p>191 Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(22):3782-93.</p> <p>199 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2010;363(8):711-23.</p> <p>200 Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. <i>N Engl J Med</i> 2015;372(4):320-30.</p> <p>201 Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2015;25(372):2521-32.</p> <p>202 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2015:1270-1.</p> <p>203 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, 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. <i>Lancet Oncol</i> 2015;16(4):375-84.</p>
<p>NICE, 2015 [21].</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Melanoma: assessment and management</p> <p>NICE guideline NG14</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>this guideline has tried to focus on those areas of clinical practice (i) that are known to be controversial or uncertain; (ii) where there is identifiable practice variation; (iii) where there is a lack of high quality evidence; or (iv) where NICE guidelines are likely to have most impact.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><i>Critical Appraisal and Evidence Grading</i></p> <p><i>“Following the literature search one researcher independently scanned the titles and abstracts of every article for each question, and full publications were obtained for any studies considered relevant or where there was insufficient information from the title and abstract to make a decision. When papers were obtained the researcher applied inclusion/exclusion criteria to select appropriate studies, which were then critically appraised. For each question, data were extracted and recorded in evidence tables and an accompanying evidence summary prepared for the GDG (see evidence review). All evidence was considered carefully by the GDG for accuracy and completeness.”</i></p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Review Protokoll – Formulierung von Schlüsselfragen – Systematische Literaturrecherche in The Cochrane Library, Medline and Premedline 1946 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards, Web of Science

- Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informell) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR spiegelt sich in den Formulierungen wider "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."
- Formulierung der Empfehlungen durch Guideline Development Group (GDG) auf der Basis systematischer klinischer und ggf. ökonomischer Evidenzaufbereitung
- Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft

Suchzeitraum: bis Oktober 2014

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Clinical question: What is the most effective surgical treatment for stage III melanoma?

Consider completion lymphadenectomy for people whose sentinel lymph node biopsy shows micro-metastases and give them detailed verbal and written information about the possible advantages and disadvantages, using the table below.

Possible advantages of completion lymphadenectomy	Possible disadvantages of completion lymphadenectomy
Removing the rest of the lymph nodes before cancer develops in them reduces the chance of the cancer returning in the same part of the body.	Lymphoedema (long-term swelling) may develop, and is most likely if the operation is in the groin and least likely in the head and neck.
The operation is less complicated and safer than waiting until cancer develops in the remaining lymph nodes and then removing them.	In 4 out of 5 people, cancer will not develop in the remaining lymph nodes, so there is a chance that the operation will have been done unnecessarily.
People who have had the operation may be able to take part in clinical trials of new treatments to prevent future melanoma. These trials often cannot accept people who have not had this operation.	There is no evidence that people who have this operation live longer than people who do not have it.
	Having any operation can cause complications.

Offer therapeutic lymph node dissection to people with palpable stage IIIB-IIIC melanoma or nodal disease detected by imaging.

Quality of the evidence:

The quality of the evidence for each outcome was considered to be very low as assessed using GRADE.

A specific recommendation for patients with micro-metastases in the sentinel lymph node biopsy was included as the GDG recognised that SLNB is the most sensitive staging procedure for melanoma and is likely to remain important in clinical practice for some time. It was therefore important to make a recommendation about proceeding to completion lymphadenectomy in terms of balancing possible benefit and the morbidity associated with the procedure. Although the quality of the evidence for completion lymphadenectomy after a positive SLNB was very low the GDG agreed that the patient should be made aware of the positive and negative consequences of the surgery and that the decision whether or not to proceed should be made by them.

Clinical question: What is the most effective treatment for in-transit melanoma metastases (for example, surgery, isolated limb infusion, isolated limb perfusion, palliative radiotherapy, cryotherapy, electro-chemotherapy or the laser)?

Refer the care of all people with newly diagnosed or progressive in-transit metastases to the specialist skin cancer multidisciplinary team (SSMDT).

If palliative treatment for in-transit metastases is needed, offer palliative surgery as a first option if surgery is feasible.

If palliative surgery is not feasible for people with in-transit metastases, consider the following options:

- systemic therapy (for more information see recommendations in section 7.3)
- isolated limb infusion
- isolated limb perfusion
- radiotherapy
- electrochemotherapy in line with NICE's interventional procedure guidance on electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma
- CO₂ laser
- a topical agent such as imiquimod^e (see section 5.2).

Quality of the evidence:

The quality of the evidence was assessed as being very low for all reported outcomes using GRADE.

For those patients for whom surgery or systemic treatment was not suitable the GDG were unable to recommend one treatment option above any other because, despite the very low quality evidence available, all treatment options showed some evidence of a positive clinical effect and not to recommend any treatment was not considered to be appropriate. The GDG agreed therefore that there was no evidence to exclude any of

the treatment options, other than those for which there was no evidence at all (amputation and cryotherapy).

As a result of the low quality evidence, all of the recommendations were made on the basis of clinical judgement and expertise.

Stage IV melanoma

Clinical question: How effective is surgery, ablative treatments or stereotactic radiotherapy for people with stage IV melanoma with oligometastatic disease?

Refer the care of people who appear to have oligometastatic melanoma to the specialist skin cancer multidisciplinary team (SSMDT) for recommendations about staging and management.

Consider surgery or other ablative treatments (including stereotactic radiotherapy or radioembolisation) to prevent and control symptoms of oligometastatic stage IV melanoma in consultation with site-specific MDTs (such as an MDT for the brain or for bones).

Quality of the evidence:

The quality of the evidence was assessed using GRADE methodology and appropriate NICE Checklists. Using these methods it was determined that the quality of the evidence for all reported outcomes was very low. All the studies included in the evidence review were retrospective cohort studies and all have a high degree of patient selection bias.

The role of systemic anticancer therapy

Clinical question: What is the effectiveness of systemic anticancer therapy compared with supportive care in the treatment (first and second line) of patients with stage IV metastatic melanoma?

Dacarbazine

Consider dacarbazine^g for people with stage IV metastatic melanoma if immunotherapy or targeted therapy are not suitable.

Do not routinely offer further cytotoxic chemotherapy for stage IV metastatic melanoma to people previously treated with dacarbazine except in the context of a clinical trial.

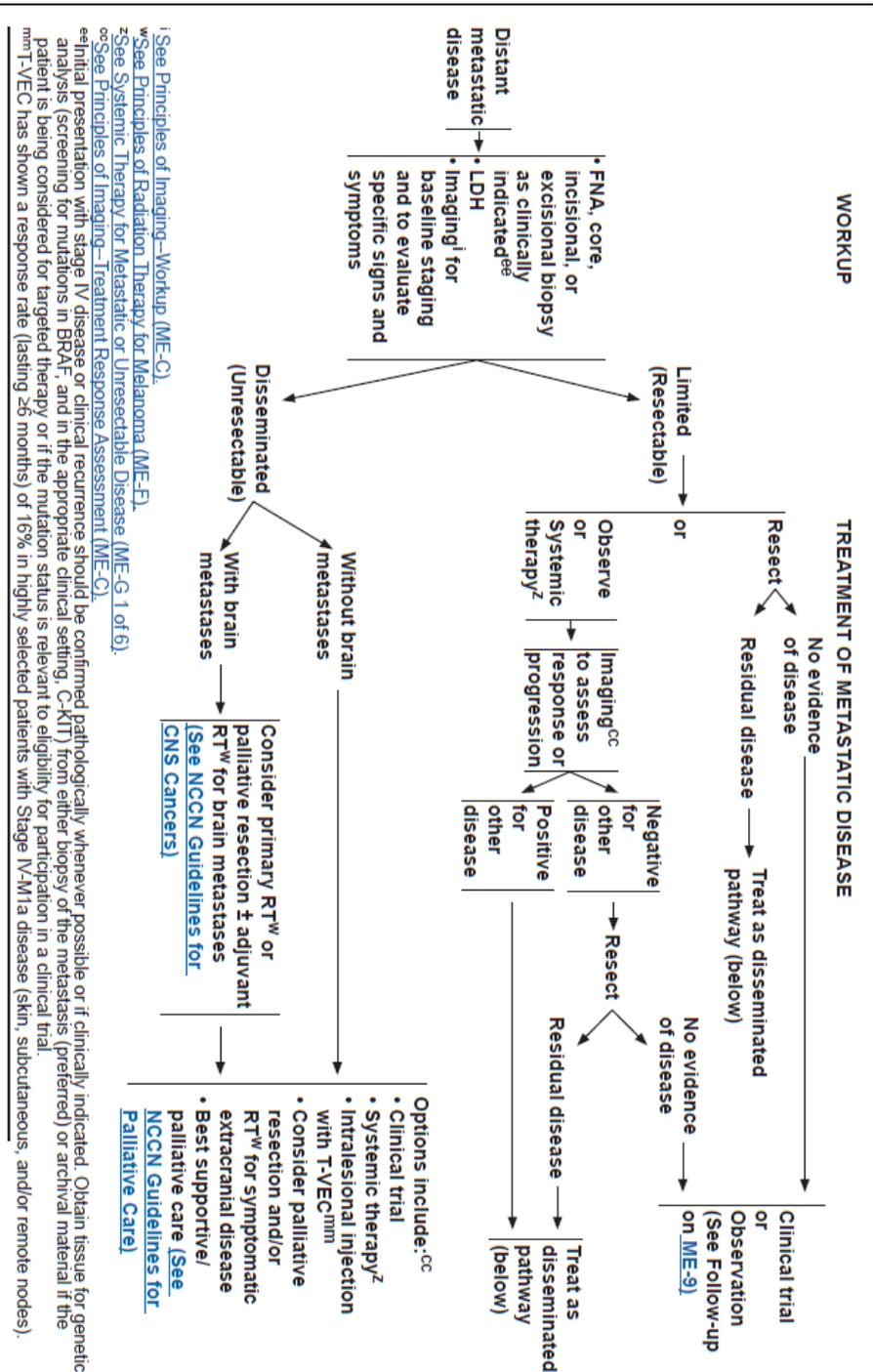
Ipilimumab

For adults, see NICE's technology appraisal guidance on ipilimumab^h for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma and ipilimumab^h for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma.

Quality of the evidence:

The evidence for overall survival was assessed to be of high quality, while the evidence for all other outcomes was either low quality or was not available.

<p>NCCN, 2017[19]. Version 1.2017 November 10, 2016 Melanoma</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: nicht explizit formuliert</p> <hr/> <p>Methodik: Methodik der LL ist nicht näher beschrieben Jährliches Update Systematische Literaturrecherche, Zeitraum unklar LL kann derzeit kommentiert werden, finale Version noch nicht verfügbar GoR/LoE</p> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> <p><i>Kommentar zu LL: Die LL entspricht nicht den methodischen Anforderungen, wurde aber aufgrund des kleinen Evidenzkörpers in die Übersicht aufgenommen.</i></p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Distant metastatic disease:</u></p>
--	---



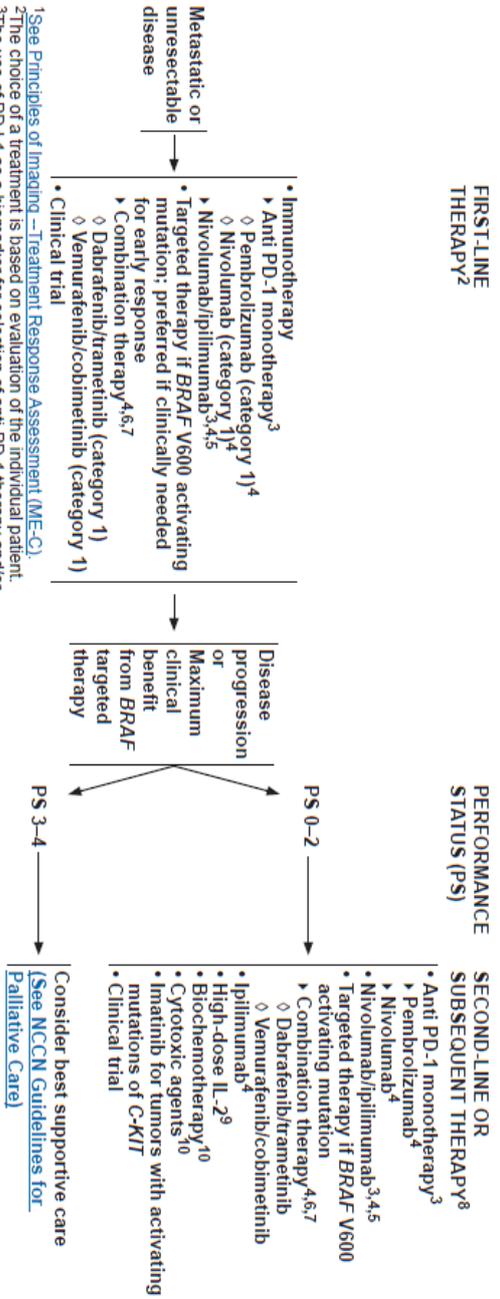
Principle of radiation therapy for Melanoma:

REGIONAL DISEASE²

- Adjuvant treatment in selected patients following resection of clinically appreciable nodes (category 2B)³ if
 - Extranodal tumor extension AND/OR
 - ◊ Parotid: ≥1 involved node, any size of involvement
 - ◊ Cervical: ≥2 involved nodes and/or ≥3 cm tumor within a node
 - ◊ Axillary: ≥2 involved nodes and/or ≥4 cm tumor within a node
 - ◊ Inguinal: ≥3 involved nodes and/or ≥4 cm tumor within a node
- Palliative
 - Unresectable nodal, satellite, or in-transit disease

Systemic Therapy for metastatic or unresectable disease:

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE¹



¹See Principles of Imaging – Treatment Response Assessment (IME-C).
²The choice of a treatment is based on evaluation of the individual patient.
³The use of PD-L1 as a biomarker for selection of anti-PD-1 therapy and/or nivolumab/ipilimumab combination therapy is an emerging research issue with non-uniform application among the NCCN Member Institutions (category 2B).
⁴See Management of Toxicities of Immunotherapy and Targeted Therapy (IME-H).
⁵Nivolumab/ipilimumab combination therapy is associated with improved ORR and PFS 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/ipilimumab versus either nivolumab or ipilimumab monotherapy was conducted in previously untreated patients with unresectable stage III or IV melanoma.
⁶In previously untreated patients with unresectable Stage IIIC or Stage IV disease, BRAF/MEK inhibitor combination therapy was associated with improved PFS and response rate, and in preliminary reports improved OS, when compared to BRAF inhibitor monotherapy.
⁷If BRAF/MEK inhibitor combination therapy is contraindicated, BRAF-inhibitor monotherapy with dabrafenib or vemurafenib are recommended options, especially in patients who are not appropriate candidates for checkpoint immunotherapy.
⁸For patients who experience progression of melanoma during or shortly after first-line therapy, consider second-line agents if not used first line and not of same class. For patients who progressed on single-agent checkpoint immunotherapy, nivolumab/ipilimumab combination therapy is a reasonable treatment option. For patients who experience disease control (CR, PR, or SD) and have no residual toxicity, but subsequently experience disease progression/relapse >3 months after treatment discontinuation, re-induction with the same agent or same class of agents may be considered.
⁹High-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.
¹⁰For a list of cytotoxic regimens and biochemotherapy regimens, see IME-G.2 of 6).

MS-55-MS-58

NCCN Recommendations

Multidisciplinary tumor board consultation is encouraged for patients with stage IV metastatic melanoma. Treatment depends on whether disease is limited (resectable) or disseminated (unresectable) as outlined below.

Resection, if feasible, is recommended for limited metastatic disease. In selected patients with a solitary site of visceral metastatic melanoma, a short period of observation or systemic treatment followed by repeat scans may be appropriate to rule out the possibility that the visceral metastasis is the first of many metastatic sites, and to better select patients for surgical intervention. Following observation or treatment, patients with resectable solitary sites of disease should be reassessed for surgery. If completely resected, patients with no evidence of disease (NED) can be observed or offered adjuvant treatment on clinical trial. There is panel consensus that adjuvant IFN alpha monotherapy outside of a clinical trial is inappropriate for resected stage IV disease. Alternatively, limited metastatic disease can be treated with systemic therapy either in the context of a clinical trial (preferred) or as a standard of care. Residual disease following incomplete resection for limited metastases is treated as described below for disseminated disease.

First-line Systemic Therapy

For first-line therapy of unresectable or metastatic disease, recommended treatment options include checkpoint immunotherapy, BRAF-targeted therapy for patients with *BRAF*-mutated disease, or clinical trial.

Checkpoint immunotherapy options in this setting include anti-PD-1 monotherapy with pembrolizumab (category 2A) or nivolumab (category 1) or nivolumab/ipilimumab combination therapy (category 2A). Checkpoint inhibitors have been shown to be effective regardless of *BRAF* mutation status. The NCCN Panel considers all recommended checkpoint immunotherapy options appropriate for both *BRAF* mutant and *BRAF* wild-type metastatic disease. There is interest in PD-L1 as a

[...]

Second-line or Subsequent Therapy

For patients who progress on first-line therapy or achieve maximum clinical benefit from BRAF-targeted therapy (if *BRAF* mutated), options for second-line therapy depend on ECOG performance status. Patients with poor performance (PS 3-4) should be offered best supportive care. Patients with PS 0-2 have a variety of options depending on their *BRAF* status and treatment history. Based on the positive results from phase III trials supporting the recommended first-line therapies, these checkpoint immunotherapy and BRAF-targeted therapy regimens have been incorporated into the guidelines in the setting of second-line or subsequent therapy for qualifying patients: nivolumab, pembrolizumab, nivolumab/ipilimumab combination, dabrafenib, vemurafenib, dabrafenib/trametinib, or vemurafenib/cobimetinib combination. Due to lack of phase III trial data in patients with previously treated metastatic disease, however, these regimens are category 2A (rather than category 1) recommended options for second-line or subsequent systemic therapy. As described in previous sections, results from phase II or phase IV trials in patients with previously-treated advanced disease support second-line or subsequent systemic therapy for some of these options (eg, vemurafenib, dabrafenib, pembrolizumab).

In addition to the checkpoint immunotherapy regimens recommended for first-line, second-line, and subsequent treatment of metastatic disease, single-agent ipilimumab is an option in patients who have received prior systemic therapy for metastatic disease. This recommendation is based on the results from the pivotal phase III trial (CA184-002) in patients with previously-treated unresectable stage III or stage IV melanoma.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2016 [22].</p> <p>Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma</p> <p>TA 384</p>	<p>Empfehlung: Nivolumab as monotherapy is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.</p> <p>Empfehlung basiert auf Zulassungsstudien: 3 ongoing phase III randomised controlled trials (CheckMate-066, CheckMate-067 and CheckMate-037).</p>
<p>NICE, 2016 [23].</p> <p>Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma</p> <p>TA 400</p>	<p>Empfehlung: Nivolumab in combination with ipilimumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults, only when the company provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>Empfehlung basiert auf den Zulassungsstudien: CheckMate-067 and 069 trials, which compared nivolumab plus ipilimumab with ipilimumab alone (and also nivolumab alone in Checkmate-067)</p>
<p>NICE, 2015 [24].</p> <p>Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab</p> <p>TA 366</p>	<p>Empfehlung: Pembrolizumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma that has not been previously treated with ipilimumab, in adults, only when the company provides pembrolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>Empfehlung basiert auf Zulassungsstudien KEYNOTE-006 und KEYNOTE-001</p>
<p>NICE, 2015 [25].</p> <p>Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab</p> <p>TA 357</p>	<p>Empfehlung: Pembrolizumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults only:</p> <ul style="list-style-type: none"> • after the disease has progressed with ipilimumab and, for BRAF V600 mutation-positive disease, a BRAF or MEK inhibitor • and when the company provides pembrolizumab with the discount agreed in the patient access scheme. <p>Empfehlung basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-002</p>
<p>NICE, 2014 [20]</p> <p>Ipilimumab for previously untreated</p>	<p>Empfehlung: 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</p>

<p>advanced (unresectable or metastatic) melanoma</p> <p>TA 319</p>	<p>provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>Empfehlung basiert auf: There were no trials directly comparing ipilimumab 3 mg/kg monotherapy with the comparators specified in the scope (dacarbazine or vemurafenib). The key clinical evidence came from 4 randomised controlled trials (CA184-024, MDX010-08, BREAK-3 and BRIM-3) that were used in an indirect comparison of the effectiveness of ipilimumab 3 mg/kg compared with dacarbazine, vemurafenib or dabrafenib.</p>
---	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 31.05.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
2	melanom*:ti,ab,kw
3	(skin* or cutaneous):ti,ab,kw
4	(neoplasm* or sarcoma* or tumor* or tumour* or cancer*):ti,ab,kw
5	#3 and #4
6	#1 or #2 or #5
7	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees
8	(metastatic* or metastas* or advanced or unresectable* or malignant* or maligne*):ti,ab,kw
9	#7 or #8
10	#6 and #9
11	#10 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 31.05.2017

#	Suchfrage
1	melanoma[MeSH]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
4	(((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumors*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne*[Title/Abstract] OR Neoplasm Metastasis[MeSH]
8	#6 AND #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((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])))
10	((#9) AND ("2012/05/01"[PDAT] : "2017/05/31"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 31.05.2017

#	Suchfrage
1	melanoma[MeSH]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
4	(((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumors*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[Title]</i>)
7	((((#6) AND ("2012/05/01"[PDAT] : "2017/05/31"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Literatur:

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma; Final Clinical Guidance Report [online]. Toronto (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_cgr.pdf.
2. **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 5. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAWg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf.
3. **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 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab vom 7. Januar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab vom 4. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talimogen laherparepvec vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 7. April 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2555/2016-04-07_AM-RL-XII_Ipilimumab-nAWG_2013-12-15-D-090-Aufh-Befrist.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2800/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab-Aufhebung%20Befristung_D-176_BAnz.pdf.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** 2. Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet); Addendum; Auftrag A14-15 [online]. Köln (GER): IQWiG; 16.05.2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 223). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-15_Zweites-Addendum-zum-Auftrag-A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet.pdf.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A16-35 (Nivolumab (Melanom)); Addendum; Auftrag A16-68 [online]. Köln (GER): IQWiG; 21.11.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 465). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-68_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-35.pdf.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 13.03.2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 209). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 13.10.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 331). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Addendum zum Auftrag A15-27); Addendum; Auftrag A15-50 [online]. Köln (GER): IQWiG; 11.12.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 346). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-50_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-27.pdf.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A16-35. Version [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.09.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 432). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-35_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Pembrolizumab – Addendum zum Auftrag A15-33; Addendum; Auftrag A15-56 [online]. Köln (GER): IQWiG; 14.01.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 357). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-56_Pembrolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-33.pdf.
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-33 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.11.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 339). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Talimogen laherparepvec (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Auftrag A16-37 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 431). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-37_Talimogen-laherparepvec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Vers. 2.0 [online]. Registernr. 032-024OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 07.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.
19. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Melanoma [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 02.06.2017]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology; Band Version 1.2017). URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 07.2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 319). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602434841541>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 07.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE guideline; Band 14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853>.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 02.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 384). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693>.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma [online]. 07.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 400). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/resources/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-for-treating-advanced-melanoma-82604536041157>.
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab [online]. London (GBR): NICE; 11.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 366). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-82602732133573>.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab [online]. London (GBR): NICE; 10.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 357). URL:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta357/resources/pembrolizumab-for-treating-advanced-melanoma-after-disease-progression-with-ipilimumab-82602673347013>.

26. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Cutaneous melanoma [online]. Edinburgh (GB): SIGN; 01.2017. [Zugriff: 02.06.2017]. (SIGN; Band 146). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.