Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Ipilimumab

Vom 2. August 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 11
4. Verfahrensablauf ... 11
5. Beschluss ... 13
6. Anhang ... 17

B. Bewertungsverfahren ... 20
1. Bewertungsgrundlagen ... 20
2. Bewertungsentscheidung ... 20
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 20
2.2 Nutzenbewertung ... 20

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 21
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 22
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 26
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 27
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 27
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 28
5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ... 28
5.2 Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ... 42
5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH ... 48
5.4 Stellungnahme der DGHO und GPOH ... 54
5.5 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie ... 67

D. Anlagen ... 75
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung ... 75

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 83

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

Am 18. Januar 2018 hat Ipilimumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten. Ipilimumab ist nun auch zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei „Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter“ indiziert. Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. Februar 2018, d.h. spätestens
innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ipilimumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2018 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 Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung
sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen
Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Ipilimumab 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 Ipilimumab (Yervoy®) gemäß Fachinformation

Yervoy® ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

(Stand: 31. Mai 2018)

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

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

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.

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

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. Zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren sind grundsätzlich die Wirkstoffe Dacarbazin und Lomustin zugelassen. In der Fachinformation von Detimedac® wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 15 Jahren bisher nicht erwiesen sei und deshalb eine Anwendung nicht empfohlen wird.

Die Wirkstoffe Cobimetinib, Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib und Vemurafenib sind explizit nur zur Behandlung erwachsener Patienten zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie und/oder Tumorresektion als patientenindividuelle palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Beschlüsse über Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Melanom:

- Ipilimumab 2. August 2012
- Vemurafenib 6. März 2014
- Dabrafenib 3. April 2014
- Ipilimumab (nAWG: nicht vorbehandelte Patienten) 5. Juni 2014
- Nivolumab 7. Januar 2016
- Pembrolizumab 4. Februar 2016
- Dabrafenib (nAWG: in Kombination mit Trametinib) 17. März 2016
- Trametinib 17. März 2016
- Cobimetinib 2. Juni 2016
- Nivolumab (nAWG: in Kombination mit Ipilimumab) 15. Dezember 2016
- Talimogen laherparepvec 15. Dezember 2016
- Nivolumab (Fristablauf: in Kombination mit Ipilimumab): 7. Dezember 2017

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien stellen nicht gesondert auf die Behandlung jugendlicher Patienten ab. Übersichtsarbeiten, die Ergebnisse klinischer Studien in diesem Patientenkollektiv thematisieren, konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Alle in aktuellen Leitlinien zur Behandlung fortgeschrittener Melanome vorrangig empfohlene Arzneimittel sind nur für Erwachsene zugelassen.

Bezogen auf den Indikationstext (Abschnitt 4.1) der Fachinformation, ist die Anwendung von Dacarbazin und Lomustin bei jugendlichen Patienten nicht ausgeschlossen. Beide Chemotherapeutika haben allerdings in der klinischen

Versorgung bei Erwachsenen, insbesondere zur Primärtherapie des fortgeschrittenen Melanoms, keine Relevanz. Eine ähnliche Annahme kann trotz der limitierten Evidenz auch für jugendliche Patienten getroffen werden.

Es liegen Beschlüsse über Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Melanom vor. Allerdings sind die bewerteten Wirkstoffe ebenfalls nicht zur Behandlung jugendlicher Patienten zugelassen.

Im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis dargestellt, dass metastasierte Melanome bei Jugendlichen pathophysiologisch mit entsprechenden Tumoren bei Erwachsenen vergleichbar seien. Da bisher keine größeren Studien zur systemischen Therapie bei Jugendlichen durchgeführt wurden, gebe es keine eigenen Standards für diese Patientengruppe. Die aktuellen Therapieoptionen leiteten sich demnach von Daten und Leitlinienempfehlungen zu erwachsenen Patienten ab. Nach Maßgabe des Arztes wären davon, insbesondere für die Erstlinientherapie, anti-PD-1-Antikörper und die Kombination aus jeweils einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor mit umfasst.

In der Gesamtschau hat der G-BA auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen festgelegt.

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 Ipilimumab als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Für die jugendliche Zielpopulation liegen keine direkt vergleichenden Daten zu Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer überträgt für die Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse einer Studie mit Ipilimumab bei Erwachsenen (Studie CA184-169) auf die Zielpopulation der Jugendlichen. Für die Jugendlichen zieht er die einarmige Studie CA184-178 heran.

Vor dem Hintergrund der besonderen Versorgungssituation von jugendlichen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen hat sich der G-BA mit der Fragestellung des Evidenztransfers befasst.

Bei der Studie CA184-169 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie zum Vergleich von zwei verschiedenen Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg Körpergewicht [KG] und 10 mg/kg KG). Die untersuchte Dosierung von 10 mg/kg KG ist in Deutschland nicht zugelassenen. In die Studie wurden Erwachsene mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV eingeschlossen. Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Ipilimumab bei Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV. Es wurden insgesamt 12 Patienten im Alter zwischen 12 und 16 Jahren mit Ipilimumab behandelt; acht Patienten erhielten

Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG und vier Patienten wurden mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG behandelt.

Die vorgelegten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Ipilimumab für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen Melanomen abzuleiten.

Für einen Evidenztransfer auf Jugendliche wäre es notwendig, dass Studien an Erwachsenen vergleichende Daten zwischen Ipilimumab (3 mg/kg KG) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche (Therapie nach Maßgabe des Arztes) liefern.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht jedoch zur Übertragung von Ergebnissen ausschließlich die Studie CA184-169 zum Vergleich zwei verschiedener Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg KG versus 10 mg/kg KG) heran. Ein nachfolgender Transfer der vorgelegten Evidenz aus der Studie CA184-169 zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Jugendlichen ist daher nicht möglich.

Nach Aussage von medizinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wird in der klinischen Versorgung, im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, auch für jugendliche Patienten eine Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab in Betracht gezogen.

Kritisch anzumerken ist deshalb, dass in den Phase-III-Studien „Keynote-006“ und „CheckMate-067“ eine deutliche Unterlegenheit der Ipilimumab-Monotherapie gegenüber den genannten anti-PD-1-Antikörpern bei Erwachsenen gezeigt wurde. Ipilimumab wird dementsprechend von aktuellen Leitlinien, insbesondere der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Version 3.0 von April 2018), nicht mehr als Erstlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen empfohlen. Der Stellenwert von Ipilimumab nach Vorbehandlung mit einem anti-PD-1-Antikörper ist unklar.

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab auf Basis von Daten aus der Studie „Keynote-006“ ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA den Wirkstoff Ipilimumab nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene (Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 7. Dezember 2017).

Gesamtbewertung / Fazit

Für Ipilimumab als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ nicht belegt.

Ein Transfer der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche ist unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der wissenschaftlichen
Erkenntnis sowie aus methodischen Gründen nicht sachgerecht.

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

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

Zur Abschätzung der möglichen Patientenzahl führte der pharmazeutische Unternehmer eigene Berechnungen durch, denen verschiedene Auswertungen von Krebsregisterdaten zugrunde lagen. Außerdem hat er eine Schätzung der Patientenzahl vom Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen (ZDO) auf Basis der Daten des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft durchführen lassen.

Auf dieser Grundlage gab der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von ein bis zwei Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Unsicherheit behaftet. Trotz einer möglichen Unterschätzung deuten die verfügbaren Daten aber auf eine geringe Patientenzahl hin.

Im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis dargestellt, dass in Deutschland nach Daten aus dem Register für Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie (STEP) mit weniger als fünf Patienten pro Jahr zu rechnen sei.

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 Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung 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).

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) soll der pharmazeutische Unternehmer sicherstellen, dass alle Ärzte, die Yervoy® verschreiben, über folgende Materialien verfügen:

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte

Patienten, die mit Yervoy® behandelt werden, ist die Informationsbroschüre einschließlich Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit Yervoy® sowie über die Hauptsymptome von immunvermittelten Nebenwirkungen informiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Evidenz für Behandlungsoptionen von Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen ist limitiert.

Es kann keine Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Die Behandlung erfolgt nach Maßgabe des Arztes. Zu berücksichtigen sind hierbei auch Wirkstoffe, die von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Stellungnahmeverfahren diskutiert wurden und die sich auch in der Begründung für die zweckmäßige Vergleichstherapie wiederfinden.

Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA nicht für sachgerecht, die Jahrestherapiekosten auf Basis der Kosten der zugelassenen Arzneimittel Dacarbazin und Lomustin zu berechnen und stellt fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
patientenindividuell unterschiedlich				

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes (KG) wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre in Deutschland unter der Verwendung von Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund), die auf dem Mikrozensus 2013 basieren, zugrunde gelegt (58,4 kg).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ipilimumab	3 mg/kg KG	175,2 mg	1 x 200 mg	4	4 Dfl. mit 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
patientenindividuell unterschiedlich					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ipilimumab	15 658,95 € [2] 200 mg, 1 Durchstechflasche	14 766,17 € [1,77 € [3]; 891,01 € [4]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
patientenindividuell unterschiedlich		

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

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 Gebrauchs-information 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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) 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, (3) 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.

[2] Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)
[3] Rabatt nach § 130 SGB V
[4] Rabatt nach § 130a SGB V

Nach der Hilfstaxe 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 sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 26. Juni 2017 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 23. August 2017 statt.

Am 15. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ipilimumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Februar 2018 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 Ipilimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Mai 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Juni 2018 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 24. Juli 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juni 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juli 2018 17. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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: zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren)

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 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 16. August 2018 (BAnz AT 20.09.2018 B4), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab gemäß dem Beschluss vom 5. Juni 2014 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ipilimumab

Beschluss vom: 2. August 2018
In Kraft getreten am: 2. August 2018
BAnz AT 02.10.2018 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2018):

Yervoy® ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

(Stand: 31. Mai 2018)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

Es liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vor.

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

Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

1 - 5 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung 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).

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) soll der pharmazeutische Unternehmer sicherstellen, dass alle Ärzte, die Yervoy® verschreiben, über folgende Materialien verfügen:

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte

Patienten, die mit Yervoy® behandelt werden, ist die Informationsbroschüre einschließlich Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit Yervoy® sowie über die Hauptsymptome von immunvermittelten Nebenwirkungen informiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab	59 064,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

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:					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
patientenindividuell unterschiedlich					

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 2. August 2018

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 Dienstag, 2. Oktober 2018
BAnz AT 02.10.2018 B3

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) Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren)

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 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 16. August 2018 (BAnz AT 20.09.2018 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab gemäß dem Beschluss vom 5. Juni 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ipilimumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2018):

Yervoy® ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

(Stand: 31. Mai 2018)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Therapie nach Maßgabe des Arztes

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   Studienergebnisse nach Endpunkten:

   Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

   Es liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vor.

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

   Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

   1 bis 5 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

   Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2018):

   http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf

   Die Einleitung und Überwachung der Behandlung 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).

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) soll der pharmazeutische Unternehmer sicherstellen, dass alle Ärzte, die Yervoy® verschreiben, über folgende Materialien verfügen:

– Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen

– Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte

Patienten, die mit Yervoy® behandelt werden, ist die Informationsbroschüre einschließlich Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit Yervoy® sowie über die Hauptsymptome von immunvermittelten Nebenwirkungen informiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab	59 064,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

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:					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
patientenindividuell unterschiedlich					

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Februar 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Ipilimumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2018 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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche ab 12 Jahren und älter)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche ab 12 Jahren und älter)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-350)

- Modul 1 (163,1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2298/2018-02-15_Modul1_Ipilimumab.pdf)
- Modul 2 (256,5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2299/2018-02-15_Modul2_Ipilimumab.pdf)
- Modul 3 (1,1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2300/2018-02-15_Modul3C_Ipilimumab.pdf)

- Modul 4 (3,2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2301/2018-02-15_Modul4C_Ipilimumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,5 MB, PDF)
(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2302/2018-02-15_Informationen-zVT__Ipilimumab-D350.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Ipilimumab (YERVOY®)

YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen **und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter** indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ipilimumab zur Behandlung von nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren ist:

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Stand der Information: August 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2018 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (311,3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2303/2018-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG__Ipilimumab-D350.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2018
- Mündliche Anhörung: 25.06.2018
  Bitte melden Sie sich bis zum 18.06.2018 per E-Mail
  (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_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 **05.06.2018** 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-%20Ipilimumab%20-%202018-02-15-D-350) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ipilimumab - 2018-02-15-D-350*). 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 25.06.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.06.2018 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 August 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 01.08.2011 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/16/)
- Verfahren vom 15.12.2013 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/91/)

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 25.06.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 19.06.2018

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.06.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2018
Amgen GmbH	05.06.2018
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. und Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Onkologie e.V.	05.06.2018
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	06.06.2018

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						
Glockner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kucka, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Kupas, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Nouvertné, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Melchior, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Voss, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Onkologie e.V.						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie						
Weichenthal, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Datum	05.06.2018
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Yervoy®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Das maligne Melanom stellt eine der tödlichsten Formen von Hautkrebs dar [1]. Im Kindes-und Jugendalter treten kutane Melanome selten auf. Nur 1-4% der Melanome entfallen auf die Altersgruppe der unter 20 Jährigen, in 0,3% sind die Betroffen jünger als 15 Jahre [2]. Die Anzahl der Patienten mit dem für dieses Verfahren relevanten fortgeschrittenen Melanom der Stadien III und IV nach AJCC ist dementsprechend eher mit einer „Seltenen Erkrankung“ (Orphan Disease) zu vergleichen. Das seltene Auftreten bedingt, dass klinische Behandlungsprotokolle und Leitlinien für diese Zielpopulation nicht vorhanden sind [1]. Folglich existiert keine Standardtherapie, sondern jeder der insgesamt sehr wenigen Behandlungsfälle ist als Einzelfall anzusehen. Die Therapieentscheidung wird anhand der individuellen Situation und etwaiger Vortherapien getroffen und orientiert sich an den für Erwachsene zugelassenen Therapieoptionen [3]. Das seltene Auftreten der Erkrankung in der hier relevanten Altersgruppe führt zu Rekrutierungsproblemen in klinischen Studien, das gilt für die hier zu berücksichtigende Studie CA184-178 und auch für eine Studie mit einer gezielten Therapie im Anwendungsgebiet [1]. Mit Ipilimumab steht jetzt erstmals eine explizit für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren, die von der schwerwiegenden Diagnose eines fortgeschrittenen Melanoms betroffen sind, zugelassene Therapie zur Verfügung. Die im Nutzen-Dossier vorgenommene Gegenüberstellung der Studien CA184-178 und CA184-169 zeigt aus Sicht von B-MS, das	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei Jugendlichen eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie bei Erwachsenen zu vermuten ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4, 2. Absatz Seite 4, 4. Absatz bis Seite 5, 1. Absatz	**Evidenztransfer** B-MS begrüßt, dass das IQWiG den Ansatz, Studienergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche zu übertragen, aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Jugendlichen als nachvollziehbar ansieht. Im Bericht des IQWiG wird abweichend vom im Dossier dargestellten Vorgehen vorgeschlagen, vergleichende Studien von Ipilimumab mit anderen derzeit in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms von Erwachsenen zugelassenen und von B-MS als potentielle Umsetzung ZVT genannte Therapien als Basis für den Evidenztransfer zu verwenden [4]. Hierzu sind aus Sicht von B-MS die folgenden Aspekte zu bedenken: 1. Zulassungsstatus Vor dem Hintergrund der in der eingangs geschilderten Situation hat der G-BA als ZVT eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ festgelegt. Aus Sicht von B-MS kommen hierfür in Ermangelung von explizit für Jugendliche zugelassenen Therapien die für Erwachsene zugelassenen	Die im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien stellen nicht gesondert auf die Behandlung jugendlicher Patienten ab.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und in Leitlinien empfohlenen Medikamente in Frage. Allerdings entsprechen diese nicht im vollen Umfang den Kriterien des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der S3 Leitlinie werden derzeit für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom primär PD-1 Antikörper, PD-1 Antikörper mit Ipilimumab und bei Vorliegen einer BRAF-V600 Mutation zusätzlich auch eine Kombination eines BRAF Inhibitors mit einem MEK Inhibitor empfohlen. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus für Erwachsene sind dieses Nivolumab, Pembrolizumab, Nivolumab mit Ipilimumab, Dabrafenib mit Trametinib und Vemurafenib mit Cobimetinib [5]. Nach der Verfahrensordnung des G-BA ist als erstes Kriterium der Zulassungsstatus maßgeblich, das Arzneimittel muss grundsätzlich eine Zulassung im Anwendungsgebiet aufweisen. Mit Ausnahme von Ipilimumab, Dacarbazin und Lomustin sind alle derzeit für Erwachsene zugelassenen Substanzen nicht für Jugendliche zugelassen, die beiden letzteren Substanzen werden aufgrund überlegener Therapieoptionen auch nicht mehr als primäre Therapien empfohlen. Zudem werden	Übersichtsarbeiten, die Ergebnisse klinischer Studien in diesem Patientenkollektiv thematisieren, konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Alle in aktuellen Leitlinien zur Behandlung fortgeschrittener Melanome vorrangig empfohlene Arzneimittel sind nur für Erwachsene zugelassen. Bezogen auf den Indikationstext (Abschnitt 4.1) der Fachinformation, ist die Anwendung von Dacarbazin und Lomustin bei jugendlichen Patienten nicht ausgeschlossen. Beide Chemotherapeutika haben allerdings in der klinischen Versorgung bei Erwachsenen, insbesondere zur Primärtherapie des fortgeschrittenen Melanoms, keine Relevanz. Eine ähnliche Annahme kann trotz der limitierten Evidenz auch für jugendliche Patienten getroffen werden. Im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis dargestellt, dass metastasierte Melanome bei Jugendlichen pathophysiologisch mit entsprechenden Tumoren bei Erwachsenen vergleichbar seien. Da bisher keine größeren Studien zur systemischen Therapie bei Jugendlichen durchgeführt wurden, gebe es keine eigenen Standards für diese Patientengruppe. Die aktuellen Therapieoptionen leiteten sich demnach von Daten und Leitlinienempfehlungen zu erwachsenen Patienten ab. Nach Maßgabe des Arztes wären davon, insbesondere für die

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diese in der Fachinformation nicht als explizit für Jugendliche zugelassen bezeichnet [6], [7]. Auch der G-BA sieht mit Ausnahme von Dacarbazin und Lomustin die alle weiteren o.g. Arzneimittel als nicht für Jugendliche zugelassen an [8]. Im Gegensatz zu Ipilimumab existieren daher für die weiteren modernen Arzneimittel wie PD-1 und BRAF/MEK Inhibitoren keine Bewertungen der EMA zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Zielpopulation. Ob diese Arzneimittel insbesondere im Hinblick auf Pharmakokinetik und -dynamik bei Jugendlichen mit den Angaben für Erwachsene vergleichbar sind, ist daher nicht durch eine behördliche Bewertung untersucht. Auch etwaige Auflagen der Zulassungsbehörde, wie z.B. die Meldung von Behandlungsfällen mit Ipilimumab im niederländischen Melanom-Register zur Sicherstellung der Datenerhebung in der besonders vulnerablen Population der Jugendlichen, sind für die o.a. Arzneimittel dementsprechend nicht festgelegt. Insgesamt betrachtet ergibt sich daraus, dass das Kriterium Zulassungsstatus des G-BA für die Bestimmung der ZVT hier nicht zutrifft [9].	Erstlinientherapie, anti-PD-1-Antikörper und die Kombination aus jeweils einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor mit umfasst. Vor dem Hintergrund der besonderen Versorgungssituation von jugendlichen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen hat sich der G-BA mit der Fragestellung des Evidenztransfers befasst. Bei der Studie CA184-169 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie zum Vergleich von zwei verschiedenen Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg Körpergewicht [KG] und 10 mg/kg KG). Die untersuchte Dosierung von 10 mg/kg KG ist in Deutschland nicht zugelassenen. Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Ipilimumab bei Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV. Es wurden insgesamt 12 Patienten im Alter zwischen 12 und 16 Jahren mit Ipilimumab behandelt; acht Patienten erhielten Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG und vier Patienten wurden mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG behandelt. Die vorgelegten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Ipilimumab für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen Melanomen abzuleiten. Für einen Evidenztransfer auf Jugendliche wäre es notwendig, dass

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4, letzter Absatz	2. Therapiestandard Das Kriterium 4 des G-BA zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie legt fest, dass diese Therapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören soll [9]. Wie eingangs beschrieben, existieren aufgrund des seltenen Auftretens dieser Erkrankung bei Jugendlichen keine Leitlinien und Standardtherapien im Anwendungsgebiet. Aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung beschränken sich publizierte Erfahrungsberichte auf Einzelfälle. Ein Therapiestandard lässt sich daraus nicht ableiten. Damit entsprechen diese Arzneimittel nicht den G-BA Kriterien. 3. Übertragung der Evidenz von Studien, die Ipilimumab mit anderen Arzneimitteln vergleichen Das IQWiG weist darauf hin, dass aus früheren Dossierbewertungen RCTs wie die Keynote 006 und die CA209-067 (Checkmate 067) bekannt seien, die Ipilimumab direkt mit einer der Vergleichstherapien bei Erwachsenen	Studien an Erwachsenen vergleichende Daten zwischen Ipilimumab (3 mg/kg KG) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche (Therapie nach Maßgabe des Arztes) liefern. Der pharmazeutische Unternehmer zieht jedoch zur Übertragung von Ergebnissen ausschließlich die Studie CA184-169 zum Vergleich zwei verschiedener Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg KG versus 10 mg/kg KG) heran. Ein nachfolgender Transfer der vorgelegten Evidenz aus der Studie CA184-169 zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Jugendlichen ist daher nicht möglich. Nach Aussage von medizinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wird in der klinischen Versorgung, im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, auch für jugendliche Patienten eine Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab in Betracht gezogen. Kritisch anzumerken ist deshalb, dass in den Phase-III-Studien „Keynote-006“ und „Check-Mate-067“ eine deutliche Unterlegenheit der Ipilimumab-Monotherapie gegenüber den genannten anti-PD-1-Antikörpern bei Erwachsenen gezeigt wurde. Ipilimumab wird dementsprechend von aktuellen Leitlinien, insbesondere der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Version 3.0 von April 2018), nicht mehr als Erstlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen empfohlen. Der Stellenwert von Ipilimumab nach

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	untersuchen und diese für die Übertragung der Studienergebnisse auf Jugendliche genutzt werden könnten [4]. Aus Sicht von B-MS sind die Studien Keynote 006 und Checkmate 067 nicht für den Evidenztransfer geeignet, da beide Studien nicht die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie „nach Maßgabe des Arztes“ abbilden. In beiden Studien war die Verwendung einer bestimmten Therapie vorgeschrieben, nämlich Pembrolizumab bzw. Nivolumab oder Nivolumab mit Ipilimumab [10], [11]. Um zu untersuchen, ob andere Studien mit der korrekten Abbildung der G-BA ZVT für den Zweck dieser Nutzenbewertung in Frage kommen, hat B-MS eine ergänzende Literaturrecherche durchgeführt [12]. Im Rahmen der Literatursuche wurde die Studie CA184-243 identifiziert, die die erneute Ipilimumab Therapie bei bereits mit Ipilimumab vorbehandelten Erwachsenen mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes vergleicht [13]. Diese Studie wurde allerdings aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig beendet. Die mediane Follow-Up Zeit zum Zeitpunkt des Stopps der Studie waren	Vorbehandlung mit einem anti-PD-1-Antikörper ist unklar. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab auf Basis von Daten aus der Studie „Keynote-006“ ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA den Wirkstoff Ipilimumab nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene (Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 7. Dezember 2017). Ein Transfer der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche ist unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis sowie aus methodischen Gründen nicht sachgerecht.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6,3 Monate in der Ipilimumab-Gruppe und 3,1 Monate in der Gruppe mit Chemotherapie nach Wahl des Behandlers. Nachfolgend sind die Angaben zum Overall Survival Follow Up für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt: *Overall survival* At the time of this synoptic clinical study report (CSR), the median survival follow-up of subjects randomized to 3 mg/kg ipilimumab was 6.3 months and in subjects randomized to chemotherapy of investigator's choice was 3.1 months (Table -3). **Table -3: Overall Survival (in months) - Randomized Subjects** **Ipilimumab 3 mg/kg N=18** / **Chemotherapy N=5** Deaths (survival in months): 5 (3.2, 5.2, 6.6, 6.7, 9.3) / 1 (8.6) Alive (survival in months)[a]: 13 (4.0, 4.8, 5.3, 5.5, 5.6, 6.1, 6.1, 6.4, 6.7, 7.4, 10.8, 11.6, 15.6) / 4 (0.0[b], 2.2, 3.1, 3.7) [a] Subjects censored at the time of analysis [b] Did not start therapy Aufgrund des Studienabbruchs wurden keine statistischen Analysen zum Gesamtüberleben durchgeführt. Die Ergebnisse zu den Unerwünschten Ereignissen sind wie folgt berichtet:	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Safety Results: The safety results of subjects who received ipilimumab 3 mg/kg and chemotherapy of investigator's choice are presented in Table -4. **Table -4: Summary of Safety Results - Treated Subjects** |	Ipilimumab 3 mg/kg N=18	Chemotherapy N=4
	Number of subjects (%)	
Any on-study adverse events	16 (88.9)	4 (100.0)
On-study drug-related adverse events	12 (66.7)	1 (25.0)
On-study Grade 3/4 adverse events	7 (38.9)	0
Any death	5 (27.8)	1 (25.0)
On-study serious adverse events	7 (38.9)	0
On-study adverse events leading to discontinuation	2 (11.1)	0
On-study immune-related adverse events	10 (55.6)	1 (25.0) | Note: On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of study therapy. Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und dementsprechend keine ausreichenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur Verträglichkeit vorliegen, wurde diese Untersuchung als für einen Evidenztransfer ungeeignet eingestuft und ausgeschlossen.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 14, vorletzter Absatz	**Studienselektion, Ausschluss der Studie Expanded Access Program Italy** Das IQWiG kritisiert, dass die einarmige Studie „EAP Italy“ aufgrund fehlender Daten aus dem Studienpool ausgeschlossen wurde, obwohl eine Publikation mit Daten vorläge und B-MS als Sponsor diese Information vorliegen müsse (#IQWiG). B-MS nimmt hierzu wie folgend beschrieben Stellung. Bei dem EAP Italy handelt es sich um ein erweitertes Zugangsprogramm, bei dem Daten aus der klinischen Routine zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab außerhalb einer klinischen Studie erfasst wurden. Hierbei handelt es sich um eine Fallserie. Wie in der Publikation angegeben, hatte der Sponsor B-MS keine Rolle bei der Datenerhebung, Datenanalyse oder Dateninterpretation sowie beim Verfassen des Berichtes, sodass B-MS keine Daten außerhalb der Publikation zur Verfügung stehen. Aufgrund der Rückfrage von B-MS Italien beim Prüfer des EAP Italy wurde für zwei Patienten unter 18 Jahren, die in die Analyse der Publikation eingeschlossen waren, folgende Informationen zur Verfügung gestellt:	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Patient 1 (Geburtsdatum: Juni 1995): erhielt Ipilimumab für 3 Zyklen, dann Progress (Grund der Unterbrechung) und Tod 3 Monate nach Beginn der Ipilimumab-Behandlung (keine Toxizität). • Patient 2 (Geburtsdatum: Oktober 1993): erhielt nur 1 Dosis Ipilimumab, dann Progress (Grund der Unterbrechung) und Tod 16 Monate nach Beginn der Ipilimumab-Behandlung (keine Toxizität). Da es sich um eine Fall-Serie handelt, können diese wenigen Daten nicht ohne weiteres wegen des unterschiedlichen Evidenzgrades mit den Daten der interventionellen Studie CA184-178 gepoolt werden. Die Studie CA184-178 stellt die höhere Evidenzstufe dar.	
Seite 26, 4. Absatz	**Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation** B-MS stimmt mit der Aussage des IQWiG, dass die vorhandenen Daten auf eine niedrige Patientenzahl hindeuten, überein. Nicht zuletzt weisen auch die Rekrutierungsprobleme der Studien in der Zielpopulation auf eine sehr kleine Patientenzahl hin.	

Literaturverzeichnis

1. Brecht, I. B., Paoli, A., Bisogno, G., Orbach, D., Schneider, D. T., Leiter, U., ... & Stachowicz-Stencel, T. (2018). Pediatric patients with cutaneous melanoma: A European study. *Pediatric blood & cancer*.
2. Brecht, I. B., Garbe, C., Gefeller, O., Pfahlberg, A., Bauer, J., Eigentler, T. K., ... & Leiter, U. (2015). 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. *European Journal of Cancer*, *51*(7), 861-868.
3. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Unusual Cancers of Childhood Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2018 Apr 9. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65876/ . Aufgerufen am 25.05.2018
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 626; Stand: 09.05.2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2303/2018-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG__Ipilimumab-D350.pdf. Aufgerufen am: 15.05.2018.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leit-linien/melanom/ Aufgerufen am 14.05.2018
6. Lipomed. Dacarbazin Lipomed 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 04.06.2018.
7. Medac. Cecenu® 40 mg Kapsel; Stand: Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 04.06.2018.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-126. 14.09.2017
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 17. November 2017, in Kraft getreten am 12.04.2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO_2017-11-17_iK-2018-04-12.pdf. Aufgerufen am: 04.06.2018
10. Schachter, J., Ribas, A., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., ... & Larkin, J. (2017). Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). The Lancet, 390(10105), 1853-1862.
11. Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J. J., Cowey, C. L., ... & Smylie, M. (2017). Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. New England Journal of Medicine, 377(14), 1345-1356.

12. Bristol-Myers Squibb. Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern. Stand 20.05.2018. 2018.
13. Bristol-Myers Squibb. IPILIMUMAB Final Clinical Study Report for Study CA184243. SYNOPTIC REPORT. A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER PHASE II STUDY OF IPILIMUMAB RETREATMENT VERSUS CHEMOTHERAPY FOR SUBJECTS WITH ADVANCED MELANOMA WHO PROGRESSED AFTER INITIALLY ACHIEVING DISEASE CONTROL WITH IPILIMUMAB THERAPY. Report Date: 24-Jul-2015. 2015.

5.2 Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2018
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Yervoy®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.05.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Ipilimumab (Yervoy) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter zugelassen. Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das IQWiG sieht in der Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller hatte zur Ableitung des Zusatznutzens die Studienergebnisse bei Erwachsenen auf die Jugendlichen übertragen und dabei die einarmige Studie bei Jugendlichen berücksichtigt, die im Rahmen der entsprechenden PIP-Indikationserweiterung durchgeführt wurde. Die Umsetzung der Übertragung von Studienergebnissen („Evidenztransfer“) sei nach Aussagen des IQWiG zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Begründet wurde dies u.a. damit, dass für Erwachsene keine Ergebnisse im Vergleich zur bestimmten Vergleichstherapie vorgelegt wurden, die einen Zusatznutzen zeigen würden. Die Übertragung eines Zusatznutzens auf Jugendliche sei somit auch nicht möglich. Zudem kritisiert das IQWiG, dass nur eine Studie für Erwachsene	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgelegt wurde, obwohl auch weitere Studien zur Übertragung herangezogen werden könnten.	
Evidenztransfer der Zulassung ist in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an und stuft den Evidenztransfer als nicht geeignet ein. Damit widerspricht die Bewertung des IQWiG der Feststellung der Zulassungsbehörde die einen Evidenztransfer heranzieht und auf dieser Basis bei jugendlichen Patienten die gleichen Behandlungsvorteile von Ipilimumab wie bei Erwachsenen feststellt: *„Although limited data is presented on paediatric patients who were treated with ipilimumab, an antitumour activity in terms of BORR, SD and PFS can be observed in the studies of paediatric patients with advanced melanoma. Together with the PK results and efficacy data in the proposed dose in adult patients in the same clinical setting, it is considered acceptable to extrapolate the clinical benefit to the paediatric population with a similar course of disease and prognosis as for the adult population. Given the mechanism of action of ipilimumab and the overlapping PK exposures in paediatric and adult patients, it is very likely that paediatric patients may derived the same beneficial treatment effect as for adults and hence, the CHMP has agreed to a paediatric indication for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adolescents 12 years of age and older.“* (EMA, Assessment Report EMA/6592/2018)	Die im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien stellen nicht gesondert auf die Behandlung jugendlicher Patienten ab. Übersichtsarbeiten, die Ergebnisse klinischer Studien in diesem Patientenkollektiv thematisieren, konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Alle in aktuellen Leitlinien zur Behandlung fortgeschrittener Melanome vorrangig empfohlene Arzneimittel sind nur für Erwachsene zugelassen. Im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis dargestellt, dass metastasierte Melanome bei Jugendlichen pathophysiologisch mit entsprechenden Tumoren bei Erwachsenen vergleichbar seien. Da bisher keine größeren Studien zur systemischen Therapie bei Jugendlichen durchgeführt wurden, gebe es keine eigenen Standards für diese Patientengruppe. Die aktuellen Therapieoptionen leiteten sich demnach von Daten und Leitlinienempfehlungen zu erwachsenen Patienten ab. Nach Maßgabe des Arztes wären davon, insbesondere für die Erstlinientherapie, anti-PD-1-Antikörper und die Kombination aus jeweils einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor mit umfasst. Vor dem Hintergrund der besonderen Versorgungssituation von jugendlichen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen hat sich der G-BA mit der Fragestellung des Evidenztransfers befasst. Bei der Studie CA184-169 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie zum Vergleich von zwei verschiedenen Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg Körpergewicht [KG] und 10 mg/kg

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG hat bei seiner Bewertung die o.g. Feststellungen der EMA zur Übertragung der Evidenz nicht berücksichtigt, obwohl der Gesetzgeber mit dem AM-VSG genau dies gefordert hat: Es soll geprüft werden, ob für Patientengruppen, für die die Zulassung aufgrund einer Übertragung der Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann, sofern die Übertragung der Evidenz auch im Hinblick auf die Nutzenbewertung zulässig und begründet ist (§ 5 Abs. 5a AM-NutzenV). Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass der G-BA für die Erwachsenenpopulation von Ipilimumab bei Patienten, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat. Für die nicht vorbehandelten Patienten wurde Ipilimumab vom G-BA zum späteren Zeitpunkt sogar als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Vor diesem Hintergrund sollte der G-BA seiner Bewertungspraxis folgend den Evidenztransfer prüfen und einen Zusatznutzen auf Grundlage der Übertragung der Evidenz anerkennen. Der Intention des Gesetzgebers, die Besonderheiten von Kinderarzneimitteln in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen, sollte dabei adäquat Rechnung getragen werden.	KG). Die untersuchte Dosierung von 10 mg/kg KG ist in Deutschland nicht zugelassenen. Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Ipilimumab bei Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV. Es wurden insgesamt 12 Patienten im Alter zwischen 12 und 16 Jahren mit Ipilimumab behandelt; acht Patienten erhielten Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG und vier Patienten wurden mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG behandelt. Die vorgelegten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Ipilimumab für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen Melanomen abzuleiten. Für einen Evidenztransfer auf Jugendliche wäre es notwendig, dass Studien an Erwachsenen vergleichende Daten zwischen Ipilimumab (3 mg/kg KG) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche (Therapie nach Maßgabe des Arztes) liefern. Der pharmazeutische Unternehmer zieht jedoch zur Übertragung von Ergebnissen ausschließlich die Studie CA184-169 zum Vergleich zwei verschiedener Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg KG versus 10 mg/kg KG) heran. Ein nachfolgender Transfer der vorgelegten Evidenz aus der Studie CA184-169 zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Jugendlichen ist daher nicht möglich. Nach Aussage von medizinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wird in der klinischen Versorgung, im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, auch für jugendliche Patienten eine Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab in Betracht gezogen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kritisch anzumerken ist deshalb, dass in den Phase-III-Studien „Keynote-006“ und „Check-Mate-067“ eine deutliche Unterlegenheit der Ipilimumab-Monotherapie gegenüber den genannten anti-PD-1-Antikörpern bei Erwachsenen gezeigt wurde. Ipilimumab wird dementsprechend von aktuellen Leitlinien, insbesondere der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Version 3.0 von April 2018), nicht mehr als Erstlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen empfohlen. Der Stellenwert von Ipilimumab nach Vorbehandlung mit einem anti-PD-1-Antikörper ist unklar. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab auf Basis von Daten aus der Studie „Keynote-006“ ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA den Wirkstoff Ipilimumab nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene (Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 7. Dezember 2017). Ein Transfer der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche ist unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis sowie aus methodischen Gründen nicht sachgerecht.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	05.06.2018
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Yervoy®)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nur 1 adäquate Erwachsenenstudie Aussage des IQWiG (S. 4 f.): *„Aus Sicht des pU liegt mit der Studie CA184-169 bereits 1 adäquate Erwachsenenstudie für die Übertragung von Studienergebnissen vor, weswegen er nicht nach weiteren, potenziell relevanten Studien mit Erwachsenen sucht. Dieses Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Auch für eine Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche ist eine vollständige Aufbereitung vorhandener Evidenz notwendig. Die Beschränkung auf 1 Erwachsenenstudie ist insbesondere nicht nachvollziehbar, da auch die EMA im Zulassungsverfahren weitere Studien zur Übertragung von Ergebnissen herangezogen hat. Da der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auch dahin gehend interpretiert, dass alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen, wäre auch eine Suche nach entsprechenden direkt vergleichenden Erwachsenenstudien folgerichtig gewesen. Entsprechende Studien sind auch aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt. Exemplarisch seien hier die Studie KEYNOTE 006 zum Vergleich von Pembrolizumab 10 mg/kg KG versus Ipilimumab 3 mg/kg KG (siehe Dossierbewertung A15-33) oder die Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab 3 mg/kg KG versus Ipilimumab 3 mg/kg KG genannt (siehe Dossierbewertungen A15-27 sowie das dazugehörige Addendum A15-50). Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU diese (und gegebenenfalls weitere) Erwachsenenstudien, die einen direkten Vergleich zwischen Ipilimumab und den von ihm definierten Vergleichstherapien bei Erwachsenen untersuchen, für eine Übertragung von Studienergebnissen nicht*	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
berücksichtigt.“ Anmerkung: Bei der Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder sollten die verwendeten Studien aus Sicht von Amgen vergleichbar sein bzgl. • der Studienpopulationen, • der untersuchten Dosierungen, • des Studienablaufs, • der Ein- und Ausschlusskriterien, • der erhobenen Endpunkte und • deren Operationalisierungen. Die im EPAR aufgeführten Studien entsprechen dabei entweder nicht der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) (CA184008 und CA184007), sind nicht mit der Zielpopulation vergleichbar (CA184022) oder beinhalten keine Daten zur Mortalität (CA184004), womit die Voraussetzungen für eine Vergleichbarkeit nicht erfüllt gewesen wären. (European Medicines Agency 2018) Die vom IQWiG aufgeführten Studien CHECKMATE 067 (CA209-067, Nivolumab vs. Ipilimumab) und KEYNOTE 006 (Pembrolizumab vs. Ipilimumab) eignen sich aus Sicht von Amgen nicht für einen Vergleich mit der Studie CA184-178 für Jugendliche, da die Studienpopulationen nicht übereinstimmen. Die beiden Studien wurden durch den pU im	Dass in die Studie CA184-169 analog zur Studie CA184-178 sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, rechtfertigt die Nichtberücksichtigung weiterer potenziell

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rahmen der Literaturrecherche identifiziert und gemäß der definierten Ausschlussgründe nicht weiter berücksichtigt Eine Vergleichbarkeit der verwendeten Studien muss aber für einen Evidenztransfer gemäß Reflection-Paper der EMA gegeben sein (European Medicines Agency 2016). Darüber hinaus legt die EMA keine Mindestanzahl an Studien für einen Evidenztransfer fest. Aus Sicht von Amgen ist die Erwachsenen-Studie CA184-169 mit der Studie CA184-178 für Jugendliche vergleichbar, besitzt für die vorliegende Fragestellung die höchstmögliche Aussagekraft und weist darüber hinaus die bestverfügbare Evidenz auf. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Auf Basis der Studie CA184-169 lässt sich ein Zusatznutzen von Ipilimumab für erwachsene Patientinnen und Patienten ableiten. Eine nachfolgende Übertragung der vorgelegten Evidenz aus der Studie CA184-169 zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Jugendlichen ist daher auch möglich.	relevanter Studien nicht. Auch Studien, die ausschließlich vorbehandelte beziehungsweise nicht vorbehandelte Erwachsene untersuchen, könnten für die Nutzenbewertung potenziell relevant sein. Nach Aussage von medizinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wird in der klinischen Versorgung, im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, auch für jugendliche Patienten eine Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab in Betracht gezogen. Kritisch anzumerken ist deshalb, dass in den Phase-III-Studien „Keynote-006“ und „Check-Mate-067“ eine deutliche Unterlegenheit der Ipilimumab-Monotherapie gegenüber den genannten anti-PD-1-Antikörpern bei Erwachsenen gezeigt wurde. Ipilimumab wird dementsprechend von aktuellen Leitlinien, insbesondere der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Version 3.0 von April 2018), nicht mehr als Erstlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen empfohlen. Der Stellenwert von Ipilimumab nach Vorbehandlung mit einem anti-PD-1-Antikörper ist unklar.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (2016). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. EMA/199678/2016. [Zugriff: 29.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf.

2. European Medicines Agency (2018). Assessment report, S. 52. EMA/6592/2018. [Zugriff: 29.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500242715.pdf.

5.4 Stellungnahme der DGHO und GPOH

Datum	05.06.2018
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Yervoy®)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

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

1. Zusammenfassung

Ipilimumab (Yervoy®) war der erste Immuncheckpoint-Inhibitor, zugelassen im Jahr 2011 für die Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom. Jetzt wurde die Zulassung von Ipilimumab auf pädiatrische Patienten ab dem 12. Lebensjahr erweitert. Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen / Subpopulationen	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**
keine	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Das fortgeschrittene oder metastasierte Melanom ist bei Jugendlichen sehr selten. In Deutschland ist nach den Daten aus dem Register für Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie (STEP) mit weniger als 5 Patienten pro Jahr zu rechnen. Vergleichende, klinische Studien für diese Altersgruppe sind selbst im internationalen Setting niht möglich. Klinische, biologische

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Registerdaten demonstrieren, dass die metastasierten Melanome mit entsprechenden Tumoren bei Erwachsenen vergleichbar sind. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist eine Phase-II-Studie an 12 Jugendlichen mit zwei verschiedenen Dosierungen von Ipilimumab (3 mg/kg bzw. 10 mg/kg). • Diese zeigt bei geringer Fallzahl vergleichbare Daten hinsichtlich Therapienutzen (PFÜ) und Toxizität wie bei Erwachsenen. Die Wertigkeit des Ipilimumab bei Jugendlichen ist ähnlich zu werten wie bei Erwachsenen. Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (z.B. neuere PD 1 Inhibitoren, Kombinationstherapien), die aber ebenfalls nicht in dieser Altersgruppe in spezifischen Therapiestudien ausreichend validiert sind, erscheint Ipilimumab wahrscheinlich unterlegen. Die Verfügbarkeit von Ipilimumab, insbesondere auch mit Blick auf Kombinationstherapien, ist ein Gewinn in der Versorgung.	
2. Einleitung 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. Die Epidemiologie der Malignen Melanome bei Kindern und Jugendlichen ist nur unvollständig erfasst. In einer gemeinsamen Analyse des Registers für Seltene Tumoren in der Pädiatrie (STEP) und des Deutschen Melanomregisters wurden 443 Patienten, die über einen Zeitraum von 18 Jahren erfasst worden sind, analysiert. Dabei zeigt sich in Übereinstimmung mit anderen internationalen Studien, dass das Maligne Melanom in pädiatrischen Kohorten ein Tumor der	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Adoleszenz ist, und dass ein Hauptproblem im klinischen Management die Abgrenzung zu Melanomatösen Tumoren mit unklarem malignem Potential darstellt. Es gibt aber auch in dieser Altersgruppe maligne Melanome mit einem metastatischen Verlauf und ungünstiger Prognose. Diese zeigen zwar klinisch andere Muster als die korrespondierenden Tumoren bei Erwachsenen, sind aber histologisch und molekulargenetisch sehr ähnlich, so dass allgemein angenommen wird, dass diese Tumoren in Analogie zu erwachsenen Patienten behandelt werden sollten.	
3. Stand des Wissens 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 in der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren 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 in der metastasierten und in der adjuvanten Situation getestet. Die Zulassungsstudien wurden an Erwachsenen durchgeführt. Tabelle 2 vergleicht die aktuell publizierten Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit Ipilimumab bei pädiatrischen Patienten mit den bisher publizierten Ergebnissen randomisierter Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren bei Erwachsenen. ***Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom***	

	Patiente	Kontrolle	Neue	N[1]	RR[2]	PFÜ[3]	ÜLZ[5]	ÜLR[6]

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

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

Erstautor / Jahr	n		Therapie			(HR[4])	(HR[4])	
Robert, 2011 [2]	Erwachsene	Dacarbazin	Dacarbazin + Ipilimumab 10 mg/kg	502	10,3 vs 15,2[7] n. s.	0,76 p = 0,006	9,1 vs 11,2 0,72 p < 0,001	36,3 vs 47,3[8] p < 0,001
Wolchok, 2017 [3]	Erwachsene	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 [3]	Erwachsene	Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab+ Nivolumab	629	19 vs 58 p < 0,001	2,9 vs 11,5 0,43 p < 0,001	19,9 vs n.e 0,55 p < 0,0001	34 vs 58[9]
Hodi [4]	Erwachsene	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[1]
Robert, 2015 [5]		Ipilimumab	Pembrolizumab alle 2 Wochen	557	11,9 vs 33,7 p < 0,001	2,8 vs 5,5 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 74,1 0,63 p = 0,0005
Robert, 2015 [5]	Erwachsene	Ipilimumab	Pembrolizumab alle 3	555	11,9 vs 32,9	2,8 vs 4,1		58,2 vs 68,4

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

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

			Wochen		p < 0,001	0,16 p < 0,0001		0,69 p = 0,0036
Ascierto, 2017 [6], Dossier	Erwachsene	Ipilimumab 10 mg/kg	Ipilimumab 3 mg / kg	721	15,3 vs 12,2 n. s.	2,8 vs 2,8 n. s.	15,7 vs 11,5 0,84 p = 0,04	54,3 vs 47,6[8]
Goerger, 2017 [7]	Jugendliche		Ipilimumab 3 mg/kg	4	0	2,6	18,2	75,0[8]
Goerger, 2017 [7]	Jugendliche		Ipilimumab 10 mg/kg	8	25	2,9	n. e.	62,5[8]

[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,

GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Ipilimumab **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Da es keine größeren Studien zur systemischen Therapie bei Jugendlichen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom gibt, gibt es auch keine eigenen Standards für diese Patientengruppe. Die aktuellen Therapieoptionen leiten sich von den Daten der Erwachsenen ab. Entsprechend ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes angemessen. Das bedeutet in der Erstlinientherapie: - BRAF V600 Wildtyp Nivolumab ± Ipilimumab oder Pembrolizumab - BRAF V600 Mutation Dabrafenib + Trametinib oder Vemurafenib + Cobimetinib oder Nivolumab ± Ipilimumab oder Pembrolizumab	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase-II-Studie CA184-178 [7]. Die Studie war einarmig, verwendete aber 2 verschiedene Dosierungen von Ipilimumab. Initial war eine Dosierung von 10 mg/kg KG geplant, diese wurde dann – analog dem Vorgehen bei den Erwachsenen – auf 3 mg/kg KG reduziert. Eingeschlossen wurden 12 Jugendliche. Das mittlere Alter lag bei 13,3 bzw. 14,9 Jahren. Die Studienpopulation ist heterogen, insbesondere durch die Vortherapien. 7 Jugendliche waren systemisch vortherapiert. Leider fehlen Daten zum Nachweis von BRAF-Mutationen. Der pU vergleicht die Daten der Zulassungsstudie mit der internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie CA184-169 bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom [6]. Ziel dieser Studie war der Dosisvergleich Ipilimumab 3 versus 10 mg/kg KG. Eingeschlossen wurden Patienten mit oder ohne systemische Vortherapie. Zulassungs- und Vergleichsstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7]	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Bei Kindern und Jugendlichen ist immer ein kurativer Ansatz zu wählen. Das erkrankungsfreie Überleben ist somit als primäres Behandlungsziel zu definieren, mit einer möglichst geringen Langzeittoxizität. Die 1-Jahres-Überlebensrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Überlebensrate nach 1 Jahr lag bei 62,5 – 75%, nach 3 Jahren bei 23 – 31%. Die Daten in der Vergleichsstudie CA184-169 bei Erwachsenen zeigten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im höherdosierten Arm von 10 mg/kg gegenüber 3 mg/kg (Hazard Ratio 0,84; Median 4,2 Monate.) In vergleichenden Studien der PD-1 Antikörper gegenüber dem niedrigdosierten Ipilumumab zeigte sich ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Nivolumab bzw. Pembrolizumab, siehe Tabelle 2. Die Daten zur Postprogressionstherapie sind im Dossier vorbildlich aufgeführt.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben** Der Median des progressionsfreien Überlebens lag bei den Jugendlichen zwischen 2,6 und 2,9 Monaten. Das entspricht exakt den Daten bei den Erwachsenen, sowohl in der Vergleichsstudie CA184-169 als auch in anderen Studien, in den Ipilimumab als Kontroll-Arm verwendet wurde.	
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Remissionsraten liegen zwischen 0 und 25%, im Korridor der Remissionsraten anderer Studien zu Ipilimumab beim Melanom. Die Remissionsraten sind deutlich niedriger als bei BRAF-Inhibitoren und auch niedriger als bei Einsatz von PD-1-Inhibitoren.	
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Symptomatik und Lebensqualität wurden bei den Jugendlichen nicht mittels validierter Fragebögen erfasst. In der Vergleichsstudie wurden die Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS eingesetzt.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-4 traten in der Zulassungsstudie bei 25% der Patienten mit Ipilimumab in der Dosis von 3 mg/kg und bei 62,5% in der Dosis von 10 mg/kg auf. In der Vergleichsstudie bei Erwachsenen lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-4 bei 18% der Patienten mit Ipilimumab in der Dosis von 3 mg/kg und bei 37% in der Dosis von 10 mg/kg.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht ist ausführlich. Der Evidenztransfer auf der Basis der Erwachsenenstudie CA184-169 wird abgelehnt, da diese Studie keinen Vergleich mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien enthält.	
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Das fortgeschrittene oder metastasierte Melanom ist bei Kindern und Jugendlichen eine sehr seltene Erkrankung. Die geschätzte Zahl der in Deutschland pro Jahr zu behandelnden Patienten liegt unter 5. Zur Erfassung der Wirksamkeit und der Sicherheit liegen Daten einer Phase II-Studie mit 12 Patienten vor. Diese deuten darauf hin, dass die	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GPOH Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wirksamkeit bei Kindern derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar ist.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517-2526, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 3771345-1356, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with malignant melanoma. N Engl J Med 363:711-723, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
5. Robert C, Schachter J, Long GV et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 372:2521-2532, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
6. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C et al.: Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomized, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:611-622. 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30231-0
7. Goerger B, Bergeron C, Gore L et al.: Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. Eur J Cancer 86.358-363, 2017. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.032

5.5 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Datum	05.06.2018
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Yervoy®)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Behandlung des metastasierten Melanoms hat sich seit 2010 grundlegend verändert. Von einer nahezu immer binnen kurzer Zeit fatal verlaufenden Erkrankung hat sich durch die Einführung neuer Medikamente eine Wandlung hin zu einer bei vielen Patienten über Jahre beherrschbaren, zum Teil in stabile komplette Remissionen mündenden Situation gewandelt. Neben der Entwicklung spezifischer Tyrosinkinase-Inhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitoren) hat vor allem die Entwicklung der Immuncheckpoint-Therapie zu diesem Wandel beigetragen. Der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab war 2011 das erste zugelassene Medikament dieser Klasse und führte erstmals in der Geschichte zu einer therapeutisch induzierten Überlebensverlängerung für Patienten mit metastasiertem Melanom gegenüber der seinerzeit etablierten Chemotherapie. Der CTLA-4-Rezeptor stellt einen im Sinne eines negativen Feedbacks einen hemmenden Signaltrandsduktor auf aktivierten T-Lymphozyten dar. Seine Blockierung durch Ipilimumab führt zu einer perpetuierten und verstärken Immunreaktivität tumorspezifischer zytotoxischer T-Zellen. Klinisch kommt es zu teilweise langanhaltender Tumorkontrolle bzw. Schrumpfung bestehender Metastasen. Die therapeutische Wirkung von Ipilimumab konnte durch die nachfolgende Entwicklung von Antikörpern gegen den T-lymphozytären PD(Programmed Death)-1 Rezeptor noch übertroffen werden und mittlerweile ist die Kombination des anti-PD1-Antikörpers Nivolumab mit Ipilimumab als eines der wirksamsten Behandlungskonzepte bei metastasiertem Melanom zugelassen. Eine Besonderheit der Immuncheckpoint-Therapie ist die Induktion unerwünschter	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Immunreaktivität, die von unspezifischen Reaktionen wie Hautausschlägen und Juckreiz bis hin zu schweren autoimmunen (AI) Krankheitsbildern wie AI-Colitis, AI-Hepatitis, -Pneumonitis, -Hypophysitis und zahlreichen anderen autoimmun vermittelten Entzündungsreaktionen führen kann. Gemäß der Zulassung und entsprechend den Einschlußkriterien in den Zulassungsstudien sind die Therapie mit Ipilimumab wie auch die mit PD-1-Antikörpen sowie BRAF- und MEK-Inhibitoren bislang nur zur Therapie von erwachsenen Patienten angezeigt.	
Das Melanom ist ein maligner Tumor überwiegend des mittleren und höheren Erwachsenenalters, wobei ein nicht unerheblicher Teil der Fälle auch bereits im dritten Lebensjahrzehnt auftritt. Entsprechen kommt es auch durchaus im Kindes- und Jugendalter zu Erkrankungsfällen, wenngleich die Inzidenz recht gering ist. Ein überwiegender Teil der im Kindesalter auftretenden Melanome entsteht auf dem Boden großer angeborener Pigmentmale, sogenannter kongenitaler Riesennävi.	
Aufgrund einer Auflage der Zulassungsbehörden waren Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ipilimumab bei Kindern und Jugendlichen vorzulegen. Diese sind im Prozeß der frühen Nutzenbewertung ebenfalls gesondert im Hinblick auf einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen zu bewerten. Der Zulassungsinhaber Bristol-Myers-Squibb hat eine Studie zum Einsatz von Ipilimumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren durchgeführt und die Ergebnisse in einem Dossier zusammengefasst und für das aktuelle Bewertungsverfahren eingereicht. Es stellt sich bei der Betrachtung der Datenlage heraus, dass es sich bei der Anwendung von Ipilimumab bei Kindern und Jugendlichen um eine absolute Ausnahmesituation handelt. Einerseits ist die Inzidenz generell sehr niedrig, andererseits ist die Rate metastasierter und fortgeschrittener Melanome ebenfalls	Insgesamt sind die Angaben zur Patientenzahl aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Unsicherheit behaftet. Trotz einer möglichen Unterschätzung deuten die verfügbaren Daten aber auf eine geringe Patientenzahl hin (weniger als fünf Patienten pro Jahr).

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht hoch. Hierbei wäre noch zu berücksichtigen, dass generell beim Melanom die fortgeschritten metastasierte Situation selten bereits bei Primärdiagnosestellung vorliegt, sondern meist erst im Verlauf der Erkrankung auftritt. Dies hat zur Folge, dass 1. die Rate von höheren Stadien durch die Heranziehung epidemiologischer Registerdaten tendenziell unterschätzt wird. Die klinische Krebsregistrierung in Deutschland wurde erst in jüngster Vergangenheit adäquat aufgestellt, so dass Schätzungen zu den Anteilen der höheren Stadien im Verlauf in Zukunft aus den Krebsregistern erfolgen kann. 2. Patienten, die im Alter zwischen 12 und 17 Jahren erkranken, dadurch andererseits in vielen Fällen der Metastasierung mim Verlauf bereits das 18. Lebensjahr vollendet haben werden. Insgesamt stellt sich im vorliegende Verfahren somit eine Situation dar, die eher mit den eingeschränkten Bewertungsmöglichkeiten bei seltenen Erkrankungen ("orphan disease") vergleichbar ist. Darüber hinaus sollte aber im Hinblick auf den Nutzen der Behandlung mit Ipilimumab und den Vergleich mit alternativen Therapieoptionen auf die grundlegend veränderte Therapielandschaft im Jahre 2018 eingegangen werden, was die Frage der Therapielinie und der Vergleichstherapien angeht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Aus Sicht der Fachgesellschaft stellt sich aufgrund des formalisierten Verfahrens zur Nutzenbewertung das Problem, das hier eine in weiten Teilen inadäquate Fragestellung entsteht. Zum Zeitpunkt der Einführung von Ipilimumab war die einzige verbreitete Behandlungsalternative außerhalb von klinischen Studien die Chemotherapie mit Dacarbazin. Im Vergleich zu dieser Vergleichstherapie erzielte Ipilimumab in der frühen Nutzenbewertung zu Recht die Bewertung mit einem "Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen". Aus Sicht der Fachgesellschaft ergibt sich für die hier untersuchte Altersgruppe kein plausibler Grund oder Anhalt, an einer vergleichbaren Wirksamkeit zu zweifeln. Derr praktische Einsatz von Ipilimumab bei Patienten zwischen 12 und 18 Jahren ist ohnedies an der aktuellen und seit 2011 grundlegend veränderten Behandlungswirklichkeit für das metastasierte Melanom zu messen. Die aktualisierte S3-Leitlinie zur Behandlung des Melanoms sieht im Stadium der inoperablen bzw. Fernmetastasierung ein erster Linie die PD-1-basierte Immuncheckpointblockade vor. Hierfür stehen verschiedene Optionen zur Verfügung:	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Monotherapie mit Pembrolizumab • Monotherapie mit Nivolumab • Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab zusätzlich besteht für Patienten mit ausschließlicher Haut-/Weichteil- und Lymphknotenmetastasierung eine Option mit einem intraläsional zu applizierendem onkolytischen Virus: • Talimogen-Laherparepvec Für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation stehen alternativ noch zugelassene Therapieoptionen mit BRAF-/MEK-Inhibitoren zur Verfügung: • Dabrafenib plus Trametinib • Vemurafenib plus Cobimetinib Die Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren wird nicht mehr empfohlen. Mit der Ausnahme von Talimogen-Laherparepvec erscheinen alle genannten Therapieschemata einer Monotherapie mit Ipilimumab überlegen, auch wenn nicht zu allen Vergleichen prospektiv kontrollierte Studien vorliegen. Damit stellt sich die Frage des Einsatzes von Ipilimumab in der Monotherapie gänzlich anders als zum Zeitpunkt der Erstzulassung bzw. der Zulassungserweiterung in der ersten Therapielinie im Jahre 2012.	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Erstlinie wird Ipilimumab heute nicht mehr empfohlen. Heute stellt sich die Indikation zur Ipilimumab-Monoherapie vielmehr und vor allem bei Patienten nach Versagen einer anti-PD1-Monotherapie bzw. bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation zusätzlich einer Therapie mit BRAF-MEK-Inhibitoren. Hier kann man durchaus über eine zweckmäßige Vergleichstherapie in verschiedener Hinsicht diskutieren, auch wenn es keine evidenzbasierte Studienlage gibt. In einer retrospektiven Auswertung konnte allerdings gut belegt werden, dass eine Therapie mit Ipilimumab nach anti-PD1-Versagen eine Ansprechrate von 16 Prozent und 42 Prozent Krankheitskontrolle erzielen kann.(Zimmer, Apuri et al. 2017) Diese Größenordnung ist sehr vergleichbar mit den Daten in der Erstlinie. Eine weitere Untersuchung konnte dies mit 14 Prozent Remissionen und 47 Prozent Krankheitskontrolle bestätigen.(Long, Robert et al. 2017) **Vorgeschlagene Änderung:** Angesichts der vorliegend nicht sinnvoll auszuwertenden bzw. zu beantwortenden Fragestellung schlägt die Fachgesellschaft vor, ein realistisches Bewertungsszenario (wie angegeben nach Versagen der leitliniengerechten Therapie) zugrunde zu legen und die Bewertung mit "Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen" vorzunehmen.	Die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V erfolgt auf Basis des Anwendungsgebiets und der von der Zulassung umfassten Zielpopulation.

Literaturverzeichnis

Long, G. V., C. Robert, et al. (2017). Antitumor activity of ipilimumab after pembrolizumab in patients with advanced melanoma in KEYNOTE-006. European Journal of Cancer. 72: S128-S129.

Zimmer, L., S. Apuri, et al. (2017). "Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma." European Journal of Cancer 75: 47-55.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Ipilimumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. Juni 2018
von 10.58 Uhr bis 11.16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Dr. Schill
Herr Dr. Voss

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

Frau Dr. Glockner
Frau Kucka
Frau Dr. Kupas
Herr Nouvertné

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie(ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Melchior
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum frühen Nutzenbewertungsverfahren, für die hier Anwesenden, bezogen auf den jetzt zur Diskussion stehenden Wirkstoff, der x-te # Durchgang. Ipilimumab, jetzt in der Anwendungsgebietsausweitung zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Mai 2018, die Sie kennen und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Stellung genommen hat, zum anderen die DGHO, die ADO, AMGEN GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss wie üblich, auch wenn es langsam wehtut, die Anwesenheit fürs Protokoll kontrollieren und festhalten. Herr Professor Dr. Weichenthal und Herr Professor Wörmann sind immer noch da; ich begrüße Sie gleichwohl und nicht minder herzlich erneut. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Dr. Glockner, Frau Kucka, Frau Dr. Kupas und Herr Nouvertné – sie alle sind da –, dann für AMGEN Herr Dr. Voss – ja – und für die Verfahrensakte, ebenfalls erneut und nicht minder herzlich begrüßt, Frau Melchior und Herr Dr. Rasch. – Damit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Es folgt der erneute Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Bitte benutzen Sie deshalb jeweils das Mikrofon und nennen Sie Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft, bevor Sie das Wort ergreifen. Dem pharmazeutischen Unternehmer wird die Möglichkeit gegeben, einleitend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.

Wir sollten auf alle Fälle – dies richtet sich an die Praxis – die Fragen besprechen, welche Wirkstoffe heute in der klinischen Praxis zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen verwendet werden und wie die Vertreter der Fachgesellschaften den Stellenwert von Ipilimumab in der vorliegenden Altersgruppe im Vergleich zum Stellenwert bei Erwachsenen einordnen. Letzteres ist ja eine ganz wichtige Frage, und über die Erwachsenenpopulation haben wir ja nun hinlänglich oft gesprochen. Das sind aber nur zwei Dinge, über die auf jeden Fall gesprochen werden sollte. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen? – Bitte schön, Herr Nouvertné.

Herr Nouvertné (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, dass wir heute die Gelegenheit zu einem direkten Austausch mit Ihnen haben. Zunächst möchte ich Ihnen gerne meine Kolleginnen vorstellen, die mit mir zusammen Ihre Fragen beantworten werden. Das ist einmal Frau Dr. Glockner, die bei uns in der Medizin für das Melanom zuständig ist. Frau Kucka ist die verantwortliche Biostatistikerin für dieses Dossier, und Frau Dr. Kupas leitet die Biostatistik bei Market Access Bristol-Myers Squibb. Mein Name ist Detlef Nouvertné; ich bin im Bereich Market Access für den Indikationsbereich Melanom verantwortlich.

Heute geht es um ein besonderes Bewertungsverfahren, nämlich um die erste Nutzenbewertung einer Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms für die Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahre. Ipilimumab ist auch die erste Zulassung beim fortgeschrittenen Melanom in dieser Altersklasse seit Mitte der 70er-Jahre des letzten

Jahrhunderts. Das fortgeschrittene, nicht mehr operable Melanom ist keine typische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters, im Gegenteil: Es ist eine Rarität. Wir sprechen von einer kleinen, einstelligen Zahl von Krankheitsfällen pro Jahr. Die Folgen sind für die Betroffenen jedoch nicht wesentlich weniger dramatisch als bei Erwachsenen. Schließlich gilt das Melanom als einer der Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Ohne systemische Therapie versterben die meisten Betroffenen innerhalb weniger Monate.

Vor dem Hintergrund des seltenen Auftretens der Erkrankung müssen wir mit dem Umstand leben, dass eine für die Nutzenbewertung ausreichende Evidenz in dieser Population nicht erzielbar ist. Neben der hier relevanten Zulassungsstudie wurde auch eine weitere Studie im Anwendungsgebiet, in diesem Fall mit einem BRAF-Inhibitor, aufgrund der schwierigen Rekrutierungssituation abgebrochen.

Auch in Bezug auf die Therapiestandards ist die Situation schwierig. In den nationalen Leitlinien werden für diese Altersklasse keine Empfehlungen abgegeben. Die bei Erwachsenen in der Leitlinie primär empfohlenen Arzneimittel sind bis auf Ipilimumab ohne Zulassung in dieser Population. Publizierte Fallberichte beschränken sich auf Einzelfälle. Auch der G-BA kommt in der Beratung zu dieser Indikation zu dem Schluss, dass keine Standardtherapie ableitbar ist. Dennoch besteht der bereits angesprochene hohe medizinische Bedarf in dieser Indikation.

Die EMA hat im Fall von Ipilimumab die Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche übertragen. Die drei zentralen Kriterien, nämlich die Vergleichbarkeit der Erkrankung sowie die Übertragbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit, sind für die EMA erfüllt. Die Behörde hat eine positive Risiko-Nutzen-Bewertung für Ipilimumab festgestellt und die Zulassung ausgesprochen. Diesen Nutzentransfer der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche haben wir auch in unserem Dossier vorgenommen.

Der Wert für Ipilimumab in dieser Indikation besteht aus unserer Sicht darin, dass es jetzt für diese extrem kleine Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahre ein zugelassenes, qualitätsgesichertes und in dieser Indikation der Pharmakovigilanz unterliegendes Arzneimittel gibt. Auf dieser Basis haben wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr verehrte Damen und Herren, ich möchte die Vorrede damit schließen. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön – Dann würde ich gern die erste Frage noch einmal an die beiden Praktiker stellen; ich hatte sie eben schon adressiert. Für mich stellt sich, weil wir ja mittlerweile auch eine ganze Reihe anderer Wirkstoffe haben, für die es eben diese Kinderzulassung noch nicht gibt, folgende Frage: Wie sieht das in der klinischen Praxis aus, wie sehen Sie da jetzt aktuell den Stellenwert von Ipilimumab, vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass ungeachtet dessen, was Herr Nouvertné eben gesagt hat, im EPAR zumindest eine möglicherweise schlechtere Verträglichkeit von Ipilimumab bei Jugendlichen thematisiert wird? – Wer möchte beginnen, Herr Wörmann oder Herr Weichenthal? – Bitte schön, Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): In der Tat ist es einerseits so, dass die Erfahrungen an Jugendlichen unter 18 Jahren mit metastasierendem Melanom begrenzt sind; jeder von uns sieht alle paar Jahre einmal jemanden. Aber auf der anderen Seite ist es natürlich ein Kontinuum: Die Situation zur Therapieentscheidung bei einem 22-Jährigen ist dann schon

ähnlich brisant, das heißt, der Therapiewunsch ist hoch, und wir würden in der heutigen Situation sicherlich die effektiven Therapiemöglichkeiten, die wir in der Leitlinie und auch in der täglichen Praxis für Erwachsene haben, auch bei jemandem zur Anwendung bringen, der 17 Jahre alt ist, also die Behandlung mit PD1-Antikörpern oder die Behandlung, kombiniert von PD1-Antikörpern und Ipilimumab, oder bei BRAF-positiven Patienten die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren. Das heißt, de facto ist eine Indikation für eine Ipilimumab-Monotherapie, so wie wir dies auch in unserer Stellungnahme ausgeführt haben, eine wirkliche Nische. Selbst in Bezug auf Patienten, die mit 15 Jahren erkranken, werden wir auch aufgrund der Zeit, die vergeht, unter Umständen erst dann, wenn sie 19 sind, womöglich vor der Fragestellung stehen: Kommt hier noch einmal Ipilimumab-Monotherapie infrage? Insofern muss man einfach sagen: Die Praxis, auch wenn es hier eine Label-Erweiterung gibt, wird definitiv anders aussehen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sage das Folgende für die GPOH; wir haben die Stellungnahme mit ihnen zusammen geschrieben: Wir haben ein Register für seltene Erkrankungen im Kindesalter, STEP abgekürzt, und Professor Schneider aus Dortmund ist verantwortlich, der sich um das Register sorgfältig kümmert, aber an der heutigen Anhörung hier nicht teilnehmen kann.

Die Hälfte der Patienten in dem Register mit metastasiertem Melanom ist zwischen 17 und 18 Jahre alt. Das ist genau das, was Sie sagen: Es ist im Grunde ein Kontinuum. Es gibt ein paar junge Leute, die metastasiertes Melanom bekommen; je älter sie werden, umso mehr sind es. Mit fünf Jahren gibt es das überhaupt nicht, und deswegen passt es, dass die Hälfte zwischen 17 und 18 sind, also im Grunde schon an der Schwelle zum Erwachsenenalter. Die Pädiater haben auf ein Angebot einer Studie zu Ipilimumab offensichtlich reagiert, aber in Deutschland keinen Patienten eingeschlossen. Das zeigt schon ein bisschen, wie der Bedarf eingeschätzt wird. In dem Register, so wurde mir jetzt mitgeteilt, gibt es einzelne Patienten, die Ipilimumab wohl bekommen haben – das heißt, grundsätzlich sieht man den Bedarf –; aber sie passen wohl nicht in die Studie hinein.

Ich glaube, der größte Vorteil der jetzigen Diskussion ist: Es gibt durchaus gerade in diesem Bereich sehr, sehr ängstliche Eltern, die strikt darauf achten, ob alles im Label stattfindet, wie die Kinder behandelt werden. Ich glaube, dass es grundsätzlich sinnvoll ist, ein solches Präparat im Label zu haben, um allen kritischen Fragen gerecht werden zu können. Alles andere ist so, wie es Herr Professor Weichenthal gesagt hat: Auch wir würden diese Patienten wie Erwachsene behandeln, und dann steht Nivolumab vor Ipilimumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Muss ich das jetzt provokant so verkürzen, dass ich sage, der einzige Vorteil ist, dass wir einen In-Label Use haben, auch wenn er möglicherweise schlechter wirkt

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Nein!)

oder schlechter verträglich ist? – Ich will Sie einfach provozieren.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Versuchen Sie es!

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie haben mich provoziert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten – deswegen habe ich die Zahlen genannt –, von Jugendlichen, die Ipilimumab in Deutschland in dem Alter offensichtlich bekommen haben; also gibt es einen kleinen Bedarf dafür.

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

Frau Dr. Müller: Ich will jetzt einmal etwas genauer nachfragen. Bei dem Punkt, der eben diskutiert wurde, wurde ja von den Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass sich ein Großteil der Patienten ab 12 Jahre bis 18 Jahre an der Grenze zum Erwachsenenalter befindet. Es ist ja auch bekannt, dass das maligne Melanom leider bei jungen Erwachsenen nun nicht so selten ist; es gibt ja relativ viele junge Erwachsene, die daran erkrankt sind. Für mich als klinische Pharmakologin würde ich sagen: Junge Erwachsene und 17- bis 18-Jährige sind eigentlich das Gleiche; der Unterschied ist aus pharmakologischer Sicht lediglich ihr Wahlrecht. Meine Frage ist: Wie ist Ihre fachliche Einschätzung, ob es bezüglich der Melanome da irgendwelche Unterschiede gibt? Sie sind darauf schon ein bisschen eingegangen; aber vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen in dieser Altersgruppe keinen Unterschied. Ihre Frage ist nach der Vandetanib-Erfahrung extrem berechtigt, bei dem wir gesehen haben, dass eine eigene Gruppe von hereditär Belasteten eine große Gruppe der medullären Schilddrüsenkarzinomen ausmachte. Insofern ist es hier eine andere Situation: Es ist dieselbe Risikogruppe, helle Haut – das müssen Sie besser beschreiben –, Sonnenexposition, und ob das dann mit 17,8 Jahren oder mit 18,2 Jahren auftritt, ist biologisch nicht unterschiedlich.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht nur noch ergänzend: Der wesentlichste Unterschied in den Altersgruppen, was das Melanom angeht, ist die Verteilung bestimmter klinischer Subtypen. Beispielsweise sind die in den lichtexponierten Arealen auftretenden, sogenannten Lentigo-maligna-Melanome, natürlich bei den Älteren häufig. Die einzige Konsequenz dessen ist, dass unter Umständen die Prävalenz BRAF-mutierter Fälle zwischen den verschiedenen Altersstufen ein bisschen variiert. Aber innerhalb dieser Gruppen, das heißt, wenn wir über BRAF-Wildtyp-Indikationen sprechen, über Patienten mit BRAF-positivem Status sprechen, gibt es dann eigentlich zwischen den Altersstufen keine Unterschiede mehr.

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

Frau Dr. Müller: An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich noch eine Frage. Sie führten es zwar schon in Ihrer Stellungnahme aus, aber trotzdem noch einmal ganz kurz: Wir haben ja eben von den medizinischen Experten gehört, dass eigentlich die Standardmedikamente in dieser Indikation analog zu Erwachsenen sind: Checkpoint-Inhibitoren, gegebenenfalls BRAF-Inhibitoren oder MEK-Inhibitoren dazu als Kombination usw. Es wird also genau analog behandelt, und es wurde auch damit begründet, dass es da eben biologisch keine Unterschiede gibt. Sie haben ja keine vergleichende Erwachsenenstudie vorgelegt, obwohl wir diverse Vergleiche von neueren Wirkstoffen mit Ipilimumab haben. Das wissen wir aus der frühen Nutzenbewertung, weil Ipilimumab eben doch lange der alleinige Therapiestandard war. Das war das erste neue Arzneimittel, das

nach Dacarbazin zur Verfügung stand. Sie argumentierten damit, dass diese vergleichenden Studien nicht die zVT-Therapie nach Maßgabe des Arztes abbildeten. Könnten Sie noch einmal erläutern, wie Sie das sehen, ob Sie da alleine nach dem Zulassungsstatus gehen, wohl wissend, was die Therapie nach Maßgabe des Arztes in der Interpretation des G-BA bedeutet, oder ob es dafür noch andere Gründe gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Nouvertné, bitte.

Herr Nouvertné (BMS): Der Zulassungsstatus ist der eine Punkt; der andere Punkt ist, dass der
G-BA uns in der Beratung sehr genau dargestellt hat, was aus seiner Sicht eine geeignete Vergleichstherapie ist und wie diese Studie aussehen sollte: Der Arzt sollte nämlich zumindest aus einem Strauß von Optionen eine Auswahlmöglichkeit haben. Dieses Kriterium erfüllen die vorliegenden Studien aus unserer Sicht nicht, da jeweils eine bestimmte Therapie vorgeschrieben war und es keine Auswahlmöglichkeit gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Auf den letzten Punkt, den Sie erwähnt haben, Herr Nouvertné, möchte ich kurz eingehen, nämlich genau darauf, dass es da auch Gegenbeispiele gibt, wobei es also tatsächlich die Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie war, aber dennoch eine direkt vergleichende Studie zweier Wirkstoffe relevant sein kann, weil gerade für die Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren, natürlich die Vergleichstherapie genau diejenige Therapie sein kann, die für sie am ehesten infrage kommt. Das hätte man natürlich auch prüfen und den Einschluss in die oder den Ausschluss aus der Studie dann daraufhin begründen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war eine Feststellung.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie auf die Feststellung reagieren? – Nein. Irgendwie ist das jetzt ein bisschen zäh. – Keine Fragen mehr? – Dann haben wir keine Fragen mehr. – Herr Nouvertné, wenn Sie möchten, haben Sie noch einmal ganz kurz das Wort.

Herr Nouvertné (BMS): Gerne. – Meine Damen und Herren, sehr geehrter Herr Professor Hecken! Wir haben gemerkt, es ist hier durchaus eine besondere Situation. Aus unserer Sicht ist jetzt mit Ipilimumab der Anfang gemacht, erstmalig die in der Erwachsenenmedizin bewährten Melanom-Therapeutika auch den hier in Rede stehenden Jugendlichen zur Verfügung zu stellen. Aufgrund der zeitlichen Reihenfolge ist Ipilimumab das erste Medikament mit einer bestätigten Zulassung. Aus unserer Sicht hat die EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, und somit besteht auch ein Zusatznutzen für diese sehr kleine, vulnerable Patientengruppe. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt in unsere Bewertung einzubeziehen haben. Dann können wir diese Anhörung an der Stelle beenden. – Danke, dass Sie da waren. Wir wünschen Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:16 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-B-126 Ipilimumab

Stand: August 2017

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

Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren **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.	• Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	• Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V • Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V • Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V • Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V • Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 7. April 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V • Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V • Dabrafenib: Beschluss vom16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V • Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V • Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V
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:	
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert.
Dacarbazin L01AX04 z. B. Detimedac®	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

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/ Systematische Reviews 12

Leitlinien 13

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 05.07.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten 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 41 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

Hinweis: Es konnte keine Evidenz direkt für Jugendliche in dem Anwendungsgebiet identifiziert werden. Die in der Evidenzsynopse aufgenommene Literatur beschränkt sich auf Leitlinien, die Empfehlungen in dieser Indikation ohne explizite Altersbeschränkung geben.

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
Gp100	Glycoprotein 100
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

G-BA, 2012 [5], **G-BA, 2016 [13].** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab vom 2. August 2012 Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer am 7. April 2016 Vgl. IQWiG, 2012 [24]	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC). Best-Supportive-Care ist die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:** Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
G-BA, 2014 [11]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. März 2014 Vgl. IQWiG, 2013 [33]	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Vemurafenib (Zelboraf®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:** Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
G-BA, 2016 [7], **G-BA, 2016 [14].** Beschluss des Gemeinsamen	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

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 Aufhebung der Befristung am 15. Dezember 2016 Vgl. IQWiG, 2015 [26] und IQWiG, 2015 [27]	<u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Vemurafenib **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Dacarbazin oder Ipilimumab **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin***:* Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. <u>Vorbehandelte Patienten:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie***:* Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [8]. 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 Vgl. IQWiG, 2015 [30] und IQWiG, 2016 [29].	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutiertem Tumor:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Vemurafenib **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Ipilimumab **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ipilimumab:** Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. <u>Vorbehandelte Patienten:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes (Ipilimumab):** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
G-BA, 2016 [2]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die	**Zugelassenes Anwendungsgebiet** (Gemäß Zulassung vom 25. August 2015)**:** Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Vemurafenib **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:**

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) vom 17. März 2016 Vgl. IQWiG, 2015 [22] und IQWiG, 2016 [23]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
G-BA, 2016 [10]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib vom 17. März 2016. Vgl. IQWiG, 2015 [32] und IQWiG, 2016 [23]	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Trametinib ist angezeigt in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1.). <u>a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Vemurafenib **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Vemurafenib **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
G-BA, 2014 [4], G-BA, 2016 [12]. 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	**Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013:** Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. *Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.* <u>a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Dacarbazin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom</u>

Aufhebung der Befristung am 7. April 2016 Vgl. IQWiG, 2014 [25], IQWiG, 2014 [17] und IQWiG, 2014 [16].	**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Vemurafenib. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [1]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cobimetinib vom 2. Juni 2016 Vgl. IQWiG, 2016 [20] und IQWIG, 2016 [19]	**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20.11.2015):** Cobimetinib (Cotellic®) wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Vemurafenib **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
G-BA, 2016 [15], G-BA, 2014 [3]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib vom 3. April 2014 Aufhebung der Befristung am 16. Juni 2016 Vgl. IQWiG, 2013 [21]	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [6].	**Zugelassenes Anwendungsgebiet** (laut Zulassung vom 11. Mai 2016): OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei

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 Vgl. IQWiG, 2016 [28] und IQWiG, 2016 [18]	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] <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Nivolumab oder Pembrolizumab **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>Vorbehandelte Patienten</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2017 befristet.
G-BA, 2016 [9]. 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 Vgl. IQWiG, 2016 [31]	**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.12.2015):** 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). <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor</u>: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Vemurafenib oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Pembrolizumab oder Nivolumab **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>Vorbehandelte Patienten:</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie*:* Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Cochrane Reviews/ Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

Leitlinien

Leitlinien-programm Onkologie der AMWF, 2016 [34]. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Version 2.0	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. Methodik – 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 Datenbänken: - 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. **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 **Konsensbasierte Empfehlungen:** Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens 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

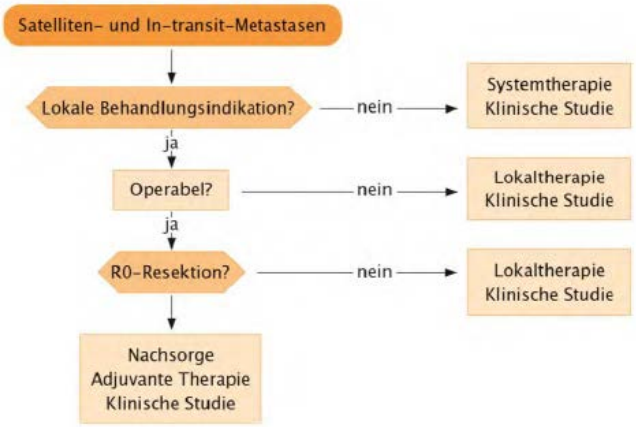
Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 1

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. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

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 • kein inakzeptables funktionelles Defizit erwarten lässt • positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfreien Intervalls) • andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder weniger erfolgversprechend sind	
Level of Evidence 2b	De-novo-Recherche: [478-480]	
	Konsensstärke: 100 %	

3.5.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

3.5.6.2 Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitoren)

3.108.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad A	Bei BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder Checkpoint-Inhibitor- Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) durchgeführt werden. Aktuell liegen keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vor.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [495-497]	
	Konsensstärke: 95,2%	

Evidenzbasis: 7 RCTs zu BRAF- oder/und MEK-Inhibition bei Patienten

mit BRAFV600-mutiertem, inoperablem Stadium IIIC oder IV Melanom

3.5.6.3 Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor)

3.109.	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation ist ein c-KIT-Kinaseinhibitor eine Option für eine zielgerichtete Therapie nach erfolgloser Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.	
	Konsensstärke: 100%	

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 Ansprechrate (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 dreiarmigen 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. [...] Talimogene Laherparepvec (T-VEC) wurde im Rahmen einer randomisierten Phase III Studie an Patienten mit unreseziertem Melanom im Stadium IIIB bis IV getestet. Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei 16.3% der T-VEC behandelten Patienten beobachtet gegenüber 2.1% bei Patienten des Kontrollarm, die GM-CSF subkutan erhielten. Auch die Gesamtansprechrate war nach T-VEC Behandlung signifikant besser (26.4% vs. 5.7%). Die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren nicht signifikant [441]. *2 RCTs zur spezifischen Immuntherapie im metastasierten Stadium:* In einer Phase-III-Studie konnte für eine Vakzinierung mit Peptid-gepulsten dendritischen Zellen weder eine Verbesserung des Ansprechens noch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin gezeigt werden [512]. In einer aktuellen Phase-III-Studie mit Hochdosis-IL-2-Therapie mit oder ohne Peptidvakzine (gp100:209-217(210M) plus Montanide ISA-51) wurde bei der Kombinationstherapie eine signifikante Erhöhung der Gesamtansprechrate und des PFS beobachtet [513]. Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde nicht beobachtet (p=0.06). Die Kombination von Interferon-alpha mit Dacarbazin oder Temozolomid (Chemoimmuntherapie) wurde in 6 RCTs untersucht [514-518]. In einer älteren Studie von 1991 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der

Ansprechrate und des Gesamtüberlebens für 30 mit Dacarbazine plus Interferon-alpha behandelte Patienten, allerdings waren in der Kontrollgruppe mehr männliche Patienten mit einer schlechteren Prognose [515]. Alle anderen Studien konnten keinen Überlebensvorteil bei jedoch höherer Toxizität zeigen. Eine Chemoimmuntherapie sollte daher nur im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden

Literatur:

441. Andtbacka, R.H., et al., Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol, 2015. 33(25): p. 2780-8.

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.

512. Schadendorf, D., et al., Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. Ann Oncol, 2006. 17(4): p. 563-70.

513. Schwartzentruber, D.J., et al., gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. N Engl J Med, 2011. 364(22): p. 2119-27.

514. Danson, S., et al., Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol, 2003. 21(13): p. 2551-7.

515. Falkson, C.I., G. Falkson, and H.C. Falkson, Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol, 1991. 9(8): p. 1403-8.

516. Falkson, C.I., et al., Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol, 1998. 16(5): p. 1743-51.

517. Kaufmann, R., et al., Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol, 2005. 23(35): p. 9001-7.

518. Young, A.M., et al., Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2001. 13(6): p. 458-65.

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 DITC, 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 %	

3.5.7.2. **Radiotherapie von Rückenmark, Haut, Subkutis und Lymphknoten**

3.116.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patienten mit akuter Beschwerdesymptomatik durch eine epidurale Kompression im Rückenmarksbereich kann zur lokalen Symptomkontrolle eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence **4**	De-novo-Recherche: [566]	
	Konsensstärke: 100 %	

3.117.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad **0**	Mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität, der Vermeidung von Schmerzen und der Verbesserung einer lokalen Tumorkontrolle können im Stadium der Fernmetastasierung Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten, die aufgrund ihrer Anzahl, Größe oder Lokalisation nicht operabel sind, einer Radiotherapie unterzogen werden.	
Level of Evidence **4**	De-novo-Recherche: [94, 424, 427, 567-573]	
	Konsensstärke: 100 %	

SIGN, 2017 [41].

Cutaneous melanoma.

SIGN 146

Fragestellung/Zielsetzung:

This guideline provides advice at all stages of the patient's pathway of care, from primary prevention to early recognition, treatment and follow up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- 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. (LL-Gruppenzusammensetzung 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: 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.
- CoI available

LoE/ GoR:

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
2^{++}	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2^{+}	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.

Empfehlungen

<u>Management of advanced (unresectable stage IIIC or IV) melanoma</u>

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 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 et al.. 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 et al. Metastasectomy in malignant melanoma. Surgery 1994;115(3):295-302.

193 Wong JH et al.. 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+)** While there is evidence of efficacy for novel immunotherapies, optimal choice, sequence and combination of therapies are still to be determined. Literatur: 191 Manola J et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol 2000;18(22):3782-93. 199 Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(8):711-23. 200 Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372(4):320-30. 201 Robert C et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;25(372):2521-32. 202 Larkin J , et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015:1270-1. 203 Weber JS et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(4):375-84. **9.6 Radiotherapy** 9.6.1 Radiosensitivity There is evidence that melanoma cells in vitro have a spectrum of radio sensitivity and that melanoma should not be considered a uniformly radio resistant disease.[216] Experimental studies have suggested that atypical, large radiotherapy fraction sizes may be more efficacious than standard treatments but at present there are no randomised trials to support the routine use of large fraction sizes.[216,217] **(LoE 3-4)** 216. Frankel, T.L., et al., Do micromorphometric features of metastatic deposits within sentinel nodes predict nonsentinel lymph node involvement in melanoma? Ann Surg Oncol, 2008. 15(9): p. 2403-11. 217. Satzger, I., et al., Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes. Am J Surg Pathol, 2007. 31(8): p. 1175-80.
NICE, 2015 [39] . **National Institute for Health and Care Excellence** Melanoma: assessment and management NICE guideline	Fragestellung/Zielsetzung: 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. Methodik *Critical Appraisal and Evidence Grading* *"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*

NG14	*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."* Grundlage der Leitlinie – 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 fomal 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?** *Recommendations*

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)?

Recommendations

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**
- **CO_2 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?

Recommendations

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?

Recommendations

Dabrafenib

For adults, see NICE's technology appraisal guidance on dabrafenib[f] for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive 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.

Vemurafenib

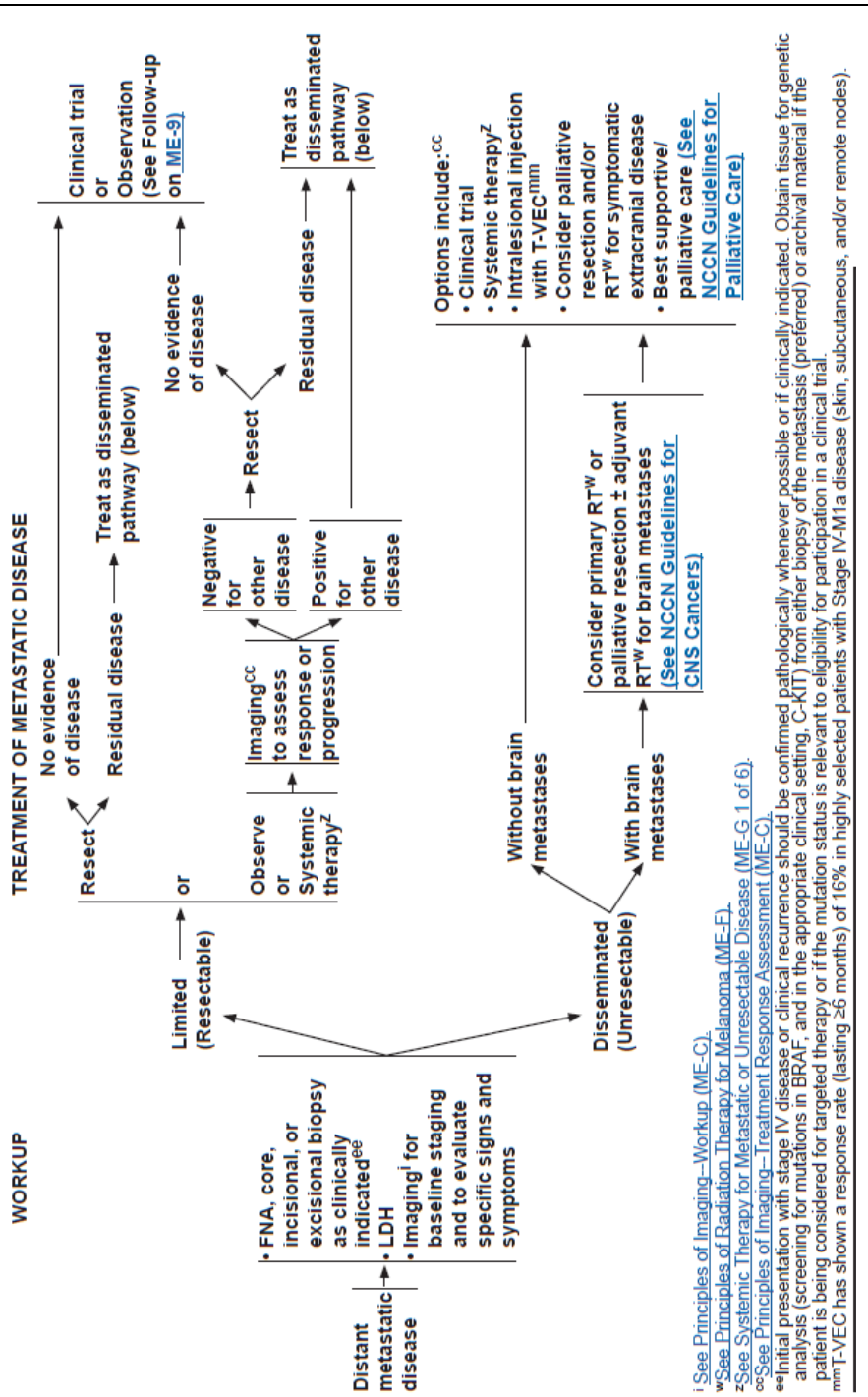
For adults, 'Vemurafenib[i] is recommended as an option for treating BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma only if the manufacturer provides vemurafenib with the discount agreed in the patient access scheme'. [This recommendation is from NICE's technology appraisal guidance on vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant 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.

Verweis auf folgende TA-Dokumente:
NICE-TA 268 (2012) zu Ipilimumab [37]
Ipilimumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in people who have received prior therapy, only if the manufacturer provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme.

Empfehlungsgrundlage: MDX010-20 trial, which showed that treatment with ipilimumab led to a statistically significant median overall survival gain of approximately 3.7 months compared with gp100 for people with progressive disease after first-line therapy

	NICE-TA 269 (2012) zu Verumafenib [40]. Vemurafenib is recommended as an option for treating BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma only if the manufacturer provides vemurafenib with the discount agreed in the patient access scheme. *Empfehlungsgrundlage:* BRIM3 Studie NICE TA 319 (2014) zu Ipilimumab: [38] Ipilimumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, only if the manufacturer provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme. *Empfehlungsgrundlage:* 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. NICE-TA 321 (2014) zu Dabrafenib [36]: Dabrafenib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma only if the company provides dabrafenib with the discount agreed in the patient access scheme. *Empfehlungsgrundlage:* BREAK-3 trial (dabrafenib vs dacarbazine)
NCCN, 2017 [35]. **Version 1.2017** **November 10, 2016** Melanoma	Fragestellung/Zielsetzung: nicht explizit formuliert
	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 **NCCN Categories of Evidence and Consensus** **Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. **All recommendations are category 2A unless otherwise noted.** *Kommentar zu LL: Die LL entspricht nicht den methodischen Anforderungen, wurde aber aufgrund des kleines Evidenzkörpers in die Übersicht aufgenommen.*
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise **Treatment of metastatic disease:**

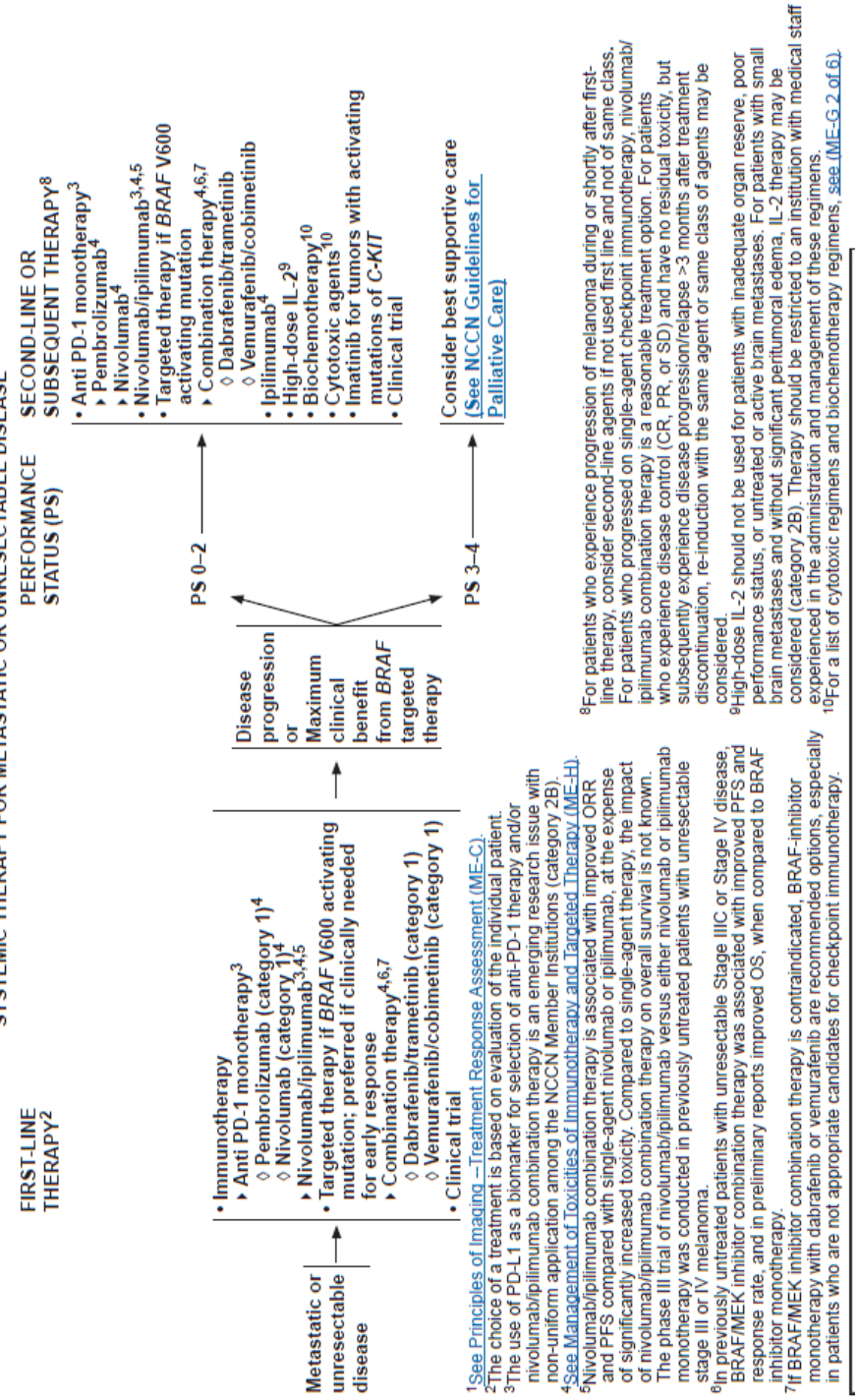


Principle of radiation therapy for Melanoma:

REGIONAL DISEASE[2]

- 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:



NOTE: Discussion is being updated to correspond with the newly updated algorithm. Last update 07/2016:

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.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 03.07.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
2	melanom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(skin* or cutaneous):ti (Word variations have been searched)
4	(neoplasm* or tumor* or tumour* or sarcoma* or cancer*):ti (Word variations have been searched)
5	#3 and #4
6	#1 or #2 or #5
7	#6 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 03.07.2017

#	Suchfrage
1	"melanoma/therapy"[MeSH Terms]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title]) OR cutaneous[Title]
4	(((((neoplasm*[Title]) OR sarcoma*[Title]) OR tumor[Title]) OR tumors[Title]) OR tumour*[Title]) OR cancer*[Title]
5	(#3) AND #4
6	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
7	((#2 OR #5)) AND #6
8	(#1 OR #7)
9	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
10	((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
11	(#9 OR #10)
12	(#8) AND #11

13	(#12) AND ("2012/07/01"[PDAT] : "2017/07/03"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.07.2017

#	**Suchfrage**
1	melanoma[MeSH Terms]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title]) OR cutaneous[Title]
4	(((((neoplasm*[Title]) OR sarcoma*[Title]) OR tumor[Title]) OR tumors[Title]) OR tumour*[Title]) OR cancer*[Title]
5	(#3) AND #4
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
8	(#6) AND #7
9	(#8) AND ("2012/07/01"[PDAT] : "2017/07/03"[PDAT])

Literatur:

1. **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 - Cobimetinib vom 2. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_BAnz.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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf.

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 - Dabrafenib vom 3. April 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_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 - 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.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab vom 2. August 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_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 - 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.

7. **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.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf.

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. März 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.

12. **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.

13. **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 vom 7. April 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2554/2016-04-07_AM-RL-XII_Ipilimumab_2011-08-01-D-014-Aufh-Befrist.pdf.

14. **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.

15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zu einem Antrag zur Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Anlage XII - Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2622/2016-06-16_AM-RL-XII_Dabrafenib_Aufh-Befrist_D-076_BAnz.pdf.

16. **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; 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.

17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet); Addendum; Auftrag A14-11 [online]. Köln (GER): IQWiG; 26.03.2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 213). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-11_Addendum-zum-Auftrag-A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet.pdf.

18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A16-35 (Nivolumab (Melanom)); Addendum; Auftrag A16-68 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 465). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-68_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-35.pdf.

19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Cobimetinib - Addendum zum Auftrag A13-44; Addendum; Auftrag A16-20 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.05.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 393). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-20_Cobimetinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-52.pdf.

20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Cobimetinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-52 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 375). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-52_Cobimetinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-35 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 203). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-39 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 353). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib/Trametinib – Addendum zu den Aufträgen A15-39 und A15-40; Addendum; Auftrag A16-05 [online]. Köln (GER): IQWiG; 24.02.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 364). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-05_Dabrafenib-Trametinib_Addendum-zu-den-Auftraegen-A15-39-und-A15-40.pdf.

24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag

A12-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 27.04.2012. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 130). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-07_Ipilimumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 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.

26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 331). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Addendum zum Auftrag A15-27); Addendum; Auftrag A15-50 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 346). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-50_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-27.pdf.

28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A16-35. Version [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 432). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-35_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Pembrolizumab – Addendum zum Auftrag A15-33; Addendum; Auftrag A15-56 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 357). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-56_Pembrolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-33.pdf.

30. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-33 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 339). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

31. **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.

32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-40 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 354). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-34 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte;

Band 199). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

34. **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; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.

35. **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.

36. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma [online]. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 321). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-82602481870789.

37. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 268). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta268/resources/ipilimumab-for-previously-treated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82600558710469.

38. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 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.

39. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE guideline; Band 14). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853.

40. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 269). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-82600560390085.

41. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma [online]. Edingburgh (GB): SIGN; 2017. [Zugriff: 02.06.2017]. (SIGN; Band 146). URL: http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf.