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

Nivolumab

Vom 21. Februar 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 17
4. Verfahrensablauf 17
5. Beschluss 19

6. Anhang 27

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 27

B. Bewertungsverfahren 33

1. Bewertungsgrundlagen 33
2. Bewertungsentscheidung 33

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 33

2.2 Nutzenbewertung 33

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 33

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 33

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 33

2.2.4 Therapiekosten 33

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 34

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 43

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 43

5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 99

5.3 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH 104

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 111

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG 117

5.6 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 123

5.7 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 132

5.8 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH 155

5.9 Stellungnahme der AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 177

5.10 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 202

D. Anlagen 224

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 224

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 245

3. Nachreichung nach der mündlichen Anhörung vom Hauptstellungnehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 246

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nivolumab wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. Juli 2018 hat Nivolumab (OPDIVO®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. August 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 Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet:

„OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 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 Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (OPDIVO®) gemäß Fachinformation

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion wurde wie folgt bestimmt:

- Beobachtendes Abwarten

<u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u>

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 10.07.2017. 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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie des Melanoms die Wirkstoffe Interferon alfa-2b, Pembrolizumab sowie Dabrafenib und Trametinib zur Verfügung.

Die Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib sind jeweils nur in Kombination zur Behandlung von Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Pembrolizumab ist zur Behandlung von Patienten im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion prinzipiell die Radiotherapie in Betracht.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zu Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Behandlungen im betreffenden Anwendungsgebiet vor.

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

Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßiger Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Für die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Teilpopulation der Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion steht seit August 2018 die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib zur Verfügung. Gegenwärtig wird eine Nutzenbewertung für die Wirkstoffkombination Dabrafenib/Trametinib durchgeführt.

Darüber hinaus stellt Pembrolizumab mit Zulassung vom Dezember 2018 für Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion eine weitere Behandlungsoption dar.

Mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sowie Pembrolizumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet weitere zugelassene, in der adjuvanten Therapie des Melanoms noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Die Wirkstoffe Dabrafenib/Trametinib sowie Pembrolizumab kommen daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher

therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßiger Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Aufgrund fehlender Daten für eine adjuvante Therapie nach erfolgreicher R0-Resektion im Krankheitsstadium IV werden in den Leitlinien für diese Patienten keine Empfehlungen für eine adjuvante Therapie geben.

In der Gesamtschau wird für das geplante Anwendungsgebiet daher „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Für Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich heran. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-238 mit Nivolumab (vs. Ipilimumab) und die Studie CA184-029 mit Placebo (vs. Ipilimumab) ein.

Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien:

<u>CA209-238</u>

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Krankheitsstadium IIIB, IIIC oder IV eingeschlossen (Klassifikation gemäß AJCC[2], Version 7) und in einer 1:1 Randomisierung (906 Patienten) einer Behandlung mit Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht) oder Ipilimumab (10 mg/kg Körpergewicht) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1 Status (positiv [≥ 5 %] vs. negativ [< 5 %] / nicht quantifizierbar) und Krankheitsstadium gemäß AJCC[2].

In der derzeit noch laufenden Studie werden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zu Rezidiven, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Mit Ausnahme der Ergebnisse zu den Rezidiven basiert die vorliegende Nutzenbewertung auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts vom 12. Juni 2017. Hierbei handelt es sich um eine Interimsanalyse zu dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival, RFS), für die der pharmazeutische Unternehmer auch zu weiteren Endpunkten Ergebnisse vorlegte. Die Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt eine Mindestbeobachtungsdauer von 18 Monaten auf. Für die Endpunkte zu Rezidiven liegt ein 2. Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten vor. Dieser wurde auf Anforderung der europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) durchgeführt und der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

[2] American Joint Committee on Cancer

Die finalen Analysen zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven stehen noch aus und sollen nach einer Mindestbeobachtungsdauer von 48 und 36 Monaten erfolgen.

CA184-029

Es wurden erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIA mit Metastasen > 1 mm, IIIB oder IIIC eingeschlossen (Klassifikation gemäß AJCC[2], Version 6). Die Studienteilnehmer (951 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Ipilimumab (10 mg/kg Körpergewicht) oder Placebo zugeordnet. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Stadium der Erkrankung gemäß AJCC[2] und der Region. Eine Erhebung des PD-L1-Status der Patienten fand nicht statt.

Es wurden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zu Rezidiven, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Der Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 17. Dezember 2013 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 23 Monaten zugrunde gelegt.

Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 ergeben sich insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Stadium-IV-Patienten und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Stadium-IIIA-Patienten vor. Vor diesem Hintergrund wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich, neben der primären Auswertung auf Basis der gesamten Studienpopulationen (Krankheitsstadien IIIA-C, IV), auch Sensitivitätsanalysen für die überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC vorgelegt.

Mit dem Ziel, die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 zu belegen und damit die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulationen zu begründen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Subgruppenanalysen aus der Studie CA209-238 zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) vorgelegt.

In den Subgruppenanalysen zeigen sich für die Endpunkte zu den Rezidiven und den unerwünschten Ereignissen keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium und vergleichbare Effektschätzer.

Die nachgereichten Subgruppenanalysen werden jedoch nicht als hinreichend erachtet, um die Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs heranzuziehen. Zum einen adressieren die Subgruppenanalysen nur eine Seite des indirekten Vergleichs (Nivolumab vs. Ipilimumab) und zum anderen nur einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Schweregrade. Inwieweit das Krankheitsstadium ein möglicher Effektmodifikator im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab ist, lässt sich anhand der Subgruppenanalyen daher nicht klären. In der Konsequenz wird für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie CA209-238 war die Auswertung des Gesamtüberlebens zu keinem der vorliegenden Datenschnitte a priori geplant, noch wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Auswertung des Endpunktes vorgenommen. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie CA209-238 steht noch aus und ist nach einer Mindestbeobachtung von 48 Monaten geplant.

Für die Studie CA184-029 legte der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C keine Daten vor.

Insgesamt liegen daher für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Daten vor.

Morbidität

Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt.

Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029.

Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen.

Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:
- lokales Rezidiv
- regionales Rezidiv
- Fernrezidiv
- Tod (vor Eintritt des Rezidivs)

Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Rezidive (Ereignisrate)

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse, 48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab: 25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89 Monate).

Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer.

Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet.

Die Erhebung der Daten unterscheidet sich zwischen den Studien:

In der Studie CA209-238 wurde die Symptomatik regelmäßig während der Behandlung und nach dem Therapieende oder -abbruch zu zwei Nachbeobachtungsvisiten erhoben. Aus der Studie CA209-238 liegen daher nur Daten für einen eingeschränkten Zeitraum nach dem Therapieende oder -abbruch vor.

Demgegenüber erfolgte die Erhebung der Symptomatik in der Studie CA184-029 regelmäßig über 2 Jahre, unabhängig von Therapieende oder -abbruch. Aufgrund der geplanten Behandlungsdauer von 3 Jahren, deckt die Dauer der Erhebung der Krankheitssymptomatik nur zum Teil den Behandlungszeitraum ab. In der Folge liegen für Patienten der Studie CA184-029 zum Teil keine Daten für die Zeit nach dem Therapieende oder -abbruch oder aber umfangreiche Daten aus den Nachbeobachtungsvisiten vor.

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029, werden die Daten zur Krankheitssymptomatik im Rahmen eines indirekten Vergleichs insgesamt als nicht verwertbar angesehen.

<u>Lebensqualität</u>

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet.

Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden daher werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029, werden die Ergebnisse zu den SUE und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) im Rahmen eines indirekten Vergleichs als nicht verwertbar angesehen.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab (HR: 1,80 [1,05; 3,08]; p-Wert: 0,033).

In der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Studienarmen nicht erreicht. Im Ipilimumab-Arm der Studie CA184-029 beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis 17,97 Monate, im Placebo-Arm wurde diese nicht erreicht.

Immunvermittelte UE

Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den immunvermittelten UE vor. Diese werden aufgrund unzureichender Informationen zur Operationalisierung der immunvermittelten UE und aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029 als nicht verwertbar angesehen.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab im indirekten Vergleich gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) ein Nachteil in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Für die Endpunkte SUE, schweren UE (CTCAE Grad 3-4) und immunvermittelte UE liegen keine verwertbaren Daten vor, womit sich relevante Unsicherheiten für die Bewertung der Nebenwirkungen ergeben.

Endpunktübergreifende Betrachtung

In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:

Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Auch ergeben sich aus den nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer.

Zwar liegen keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden.

Sowohl bei Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch

plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen.

Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Nivolumab wurde über den Brückenkomparator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen.

Da die von den Studien CA209-238 (Stadium IIIB/C, IV) und CA184-029 (Stadium IIIA-C) umfassten Krankheitsstadien nicht vollständig deckungsgleich sind, wurde für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 als nicht verwertbar angesehen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil gegenüber beobachtendem Abwarten aufgrund von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, welcher in seinem Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Deutliche Unsicherheiten ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen, da Aussagen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen insbesondere aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen nicht möglich sind.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf die weiteren vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfassten Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven deutliche Unsicherheiten bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil aufgrund des Endpunktes Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches und den Vorteilen in der Vermeidung von Rezidiven gewichtet und stellt diese nicht infrage.

Für die vorliegende Bewertung liegen somit nur für die Endpunkte Rezidive, Rezidivfreies Überleben und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschter Ereignisse aussagekräftige Daten vor. In der Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ergeben sich zudem bewertungsrelevante Unsicherheiten aufgrund der Übertragung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches von Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C auf die Patienten im Stadium IIIA und IV. Insbesondere das Ausmaß des positiven Effektes von Nivolumab auf die Endpunkte Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben ist hierbei unklar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ergeben sich relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Zu weiteren Unsicherheiten führt die unvollständige Datenlage zu den Nebenwirkungen.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde Nivolumab über den Brückenkomparator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Aufgrund des indirekten Vergleichs mit jeweils einer Studie pro Seite liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor.

Weiterhin lagen für die Studie CA209-238 zu keinem der verfügbaren Datenschnitte Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die finalen Analysen des Gesamtüberlebens und der Rezidive für die Studie CA209-238 stehen noch aus.

Darüber hinaus liegen aufgrund der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidivfreies Überleben in der Studie CA209-238 Unsicherheiten hinsichtlich des positiven Effektes von Nivolumab gegenüber Ipilimumab in Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 % vor[3].

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, weshalb die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

Der vorliegende Beschluss beruht unter anderem auf den Ergebnissen der noch laufenden Studie CA209-238. Zu keinem der verfügbaren und für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitte (12. Juli 2017 und 14. Dezember 2017) liegen Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach einer Mindestbeobachtungsdauer von 48 Monaten geplant. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben der derzeit noch laufenden Studie CA209-238 bis zum 4. Quartal 2020 vorzulegen[3].

Für die Endpunkte zu Rezidiven lagen der Bewertung die Ergebnisse einer Interimsanalyse mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten zugrunde. Die finale Analyse zu den

[3] Assessment report OPDIVO. European Medicines Agency; 28. Juni 2018

Rezidiven sollte nach einer Mindestbeobachtungsdauer von 36 Monaten erfolgen und war für November 2018 geplant.

Da weitere klinische Daten aus der Studie CA209-238 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2021 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab:

„OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Für Nivolumab zeigt sich in der Vermeidung von Rezidiven ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Unsicherheiten verbleiben, da auf Basis des indirekten Vergleichs eine umfassende Bewertung der unerwünschten Ereignisse nicht möglich ist. Weiterhin liegen keine Daten zum Gesamtüberleben und keine verwertbaren Daten zu patientenberichteten Endpunkten vor.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Befristung des Beschlusses

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2021 befristet.

Der vorliegende Beschluss beruht unter anderem auf den Ergebnissen der noch laufenden Studie CA209-238. Zu keinem Datenschnitt liegen Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind vom pharmazeutischen Unternehmer bis zum 4. Quartal 2020 bei der EMA vorzulegen.

Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die mit Nivolumab behandelt werden, müssen über die Risiken einer Therapie mit Nivolumab informiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2019).

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms beträgt die maximale Behandlungsdauer mit Nivolumab 12 Monate.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	bis zu 26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Die empfohlene Nivolumab-Dosis ist 3 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 2 Wochen. Für die Kostenberechnung wurde ein durchschnittliches KG von 77,0 kg für Erwachsene zugrunde gelegt[4].

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 DFL à 40 mg 52 DFL à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

[4] Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	1 DFL	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Nivolumab 100 mg	1 DFL	1.291,17 €	1,77 €	70,88 €	1.218,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019

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 Fachinformation 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 Fachinformation 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 (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen 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

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 29. Juni 2018 hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 24. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. August 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. August 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 Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Dezember 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Februar 2019 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	3. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	15. Januar 2019 22. Januar 2019 5. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-R): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung)

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 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 22. März 2019 (BAnz AT 10.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 20. Dezember 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Beschluss vom: 21. Februar 2019
In Kraft getreten am: 21. Februar 2019
BAnz AT 29.04.2019 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Juli 2018):

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten nach vollständiger Resektion des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung zur adjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten[5]:

Studie CA209-238 (CheckMate 238): Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie CA184-029 (EORTC 18071): Ipilimumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)

Studiendesign (CA209-238 und CA184-029): randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Adjustierter indirekter Vergleich von Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“) über den Brückenkomparator Ipilimumab für die Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC:

Mortalität

Endpunkt	**Nivolumab bzw. Placebo** („Beobachtendes Abwarten“)		**Ipilimumab** (Brückenkomparator)		Gruppen-unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität					
Keine verwertbaren Daten[a]					

Morbidität

Rezidive					
Nivolumab vs. Ipilimumab[b]					
Rezidive	368	- *133 (36,1)*	366	- *177 (48,4)*	RR: 0,75 [0,63; 0,89] < 0,001
Lokales/regionales Rezidiv	368	- *56 (15,2)*	366	- *74 (20,2)*	-[c]
Fernmetastase	368	- *76 (20,7)*	366	- *96 (26,2)*	-[c]
Tod (vor Eintreten des Rezidivs)	368	- *0 (0)*	366	- *5 (1,4)*	-[c]
Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab[d]					
Rezidive	388	- *258 (66,5)*	377	- *200 (53,1)*	RR: 1,25 [1,11; 1,41] < 0,001

(Fortsetzung)

[5] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-53) und dem Addendum (A19-01) sofern nicht anders indiziert.

Lokales/regionales Rezidiv	388	- *91 (23,5)*	377	- *73 (19,4)*	-[c]
Fernmetastase	388	- *163 (42,0)*	377	- *114 (30,2)*	-[c]
Tod (vor Eintreten des Rezidivs)	388	- *4 (1,0)*	377	- *13 (3,4)*	-[c]
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)*					RR: 0,60 [0,48; 0,73] < 0,001
Rezidivfreies Überleben					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)[b]					
	368	n. e.	368	25,53 [16,62; n. e.] -	HR: 0,67 [0,53; 0,83] < 0,001[f]
Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)[d]					
	388	11,30 [8,35; 14,82] -	388	18,89 [15,24; 28,81] -	HR: 0,74 [0,62; 0,89] 0,001[g]
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)*					HR: 0,49 [0,37; 0,66] < 0,001
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Keine verwertbaren Daten					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen
Keine verwertbaren Daten

(Fortsetzung)

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Nivolumab bzw. Placebo** („Beobachtendes Abwarten“)		**Ipilimumab** (Brückenkomparator)		Gruppen-unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio[g] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)					
	366	0,53 [0,46; 0,62] *357 (97,5)*	366	0,36 [0,30; 0,43] *361 (98,6)*	
Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)					
	387	0,92 [0,79; 1,28] *344 (88,9)*	373	0,30 [0,26; 0,43] *366 (98,1)*	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)					
	366	n. e. *72 (19,7)*	366	n. e. [6,54; n. e.] *169 (46,2)*	HR: 0,30 [0,23; 0,39] < 0,001
Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)					
	387	n. e. *81 (20,9)*	373	9,92 [4,11; 21,72] *194 (52,0)*	HR: 3,48 [2,69; 4,53] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)*					-[h]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)					
	366	n. e. *108 (29,5)*	366	3,38 [2,79; 5,32] *225 (61,5)*	HR: 0,30 [0,24; 0,38] < 0,001

(Fortsetzung)

Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)					
	387	n. e. [35,58; n. e.] *98 (25,3)*	373	8,64 [3,29; 16,49] *203 (54,4)*	HR: 3,05 [2,40; 3,89] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)*					-[h]
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)					
	366	n. e. *42 (11,5)*	366	n. e. [8,48; n. e.] *171 (46,7)*	HR: 0,17 [0,12; 0,24] < 0,001
Placebo („Beobachtendes Abwarten“) vs. Ipilimumab (CA184-029)					
	387	n. e. *25 (6,5)*	373	17,97 [9,92; 27,40] *180 (48,3)*	HR: 10,31 [6,80; 15,63] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)*					HR: 1,80 [1,05; 3,08] 0,033
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
Keine verwertbaren Daten					

a *Studie CA209-238:* Auswertung zum Gesamtüberleben war zum Datenschnitt (12.06.2017) nicht geplant, es liegen keine Daten vor. Für die Gesamtpopulation liegen Daten zu Todesfällen, die im Rahmen von Nebenwirkungen erfasst wurden, vor. Im Nivolumab-Arm sind 44 (9,7 %) und im Ipilimumab-Arm 45 (9,9 %) Patienten verstorben. Für die herangezogene Teilpopulation liegen entsprechende Daten nicht vor.
Studie CA184-029: Für die herangezogene Teilpopulation liegen keine Daten vor. In der Gesamtpopulation sind im Ipilimumab-Arm 162 (34,1 %) und im Placebo-Arm 214 (45 %) Patienten verstorben.

b Datenschnitt: 14.12.2017

c Keine Berechnung der Effektschätzungen, da sie aufgrund konkurrierender Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar sind.

d Datenschnitt: 17.12.2013

e Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al., 1997.

f Cox-Modell und log-Rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium.

g Unstratifiziertes Cox-Modell; unstratifizierter log-Rank Test

h Keine Darstellung von Effektschätzern wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs.

Verwendete Abkürzungen:

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RR: relatives Risiko; vs.: versus

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

ca. 2980 bis 3780 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die mit Nivolumab behandelt werden, müssen über die Risiken einer Therapie mit Nivolumab informiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	76.179,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1.846

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2021 befristet.

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

Berlin, den 21. Februar 2019

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 Montag, 29. April 2019
BAnz AT 29.04.2019 B2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung)

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 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 22. März 2019 (BAnz AT 10.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 20. Dezember 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Juli 2018):

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Erwachsene Patienten nach vollständiger Resektion des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung zur adjuvanten Behandlung

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Beobachtendes Abwarten

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

   Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

   Studienergebnisse nach Endpunkten*:

   Studie CA209-238 (CheckMate 238): Nivolumab vs. Ipilimumab

   Studie CA184-029 (EORTC 18071): Ipilimumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten")

   Studiendesign (CA209-238 und CA184-029): randomisiert, doppelblind, zweiarmig

   Adjustierter indirekter Vergleich von Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten") über den Brückenkomparator Ipilimumab für die Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC:

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-53) und dem Addendum (A19-01) sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo („Beobachtendes Abwarten") N	Nivolumab bzw. Placebo („Beobachtendes Abwarten") Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ipilimumab (Brückenkomparator) N	Ipilimumab (Brückenkomparator) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Gruppenunterschied Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität					
Keine verwertbaren Daten[a]					
Morbidität					
Rezidive					
Nivolumab vs. Ipilimumab[b]					
Rezidive	368	– *133 (36,1)*	366	– *177 (48,4)*	RR: 0,75 [0,63; 0,89] < 0,001
Lokales/regionales Rezidiv	368	– *56 (15,2)*	366	– *74 (20,2)*	–[c]
Fernmetastase	368	– *76 (20,7)*	366	– *96 (26,2)*	–[c]
Tod (vor Eintreten des Rezidivs)	368	– *0 (0)*	366	– *5 (1,4)*	–[c]
Placebo („Beobachtendes Abwarten") vs. Ipilimumab[d]					
Rezidive	388	– *258 (66,5)*	377	– *200 (53,1)*	RR: 1,25 [1,11; 1,41] < 0,001
Lokales/regionales Rezidiv	388	– *91 (23,5)*	377	– *73 (19,4)*	–[c]
Fernmetastase	388	– *163 (42,0)*	377	– *114 (30,2)*	–[c]
Tod (vor Eintreten des Rezidivs)	388	– *4 (1,0)*	377	– *13 (3,4)*	–[c]
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten")*					RR: 0,60 [0,48; 0,73] < 0,001
Rezidivfreies Überleben					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)[b]					
	368	n. e.	368	25,53 [16,62; n. e.] –	HR: 0,67 [0,53; 0,83] < 0,001[f]
Placebo („Beobachtendes Abwarten") vs. Ipilimumab (CA184-029)[d]					
	388	11,30 [8,35; 14,82] –	388	18,89 [15,24; 28,81] –	HR: 0,74 [0,62; 0,89] 0,001[g]
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten")*					HR: 0,49 [0,37; 0,66] < 0,001
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Keine verwertbaren Daten					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Keine verwertbaren Daten					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo („Beobachtendes Abwarten") N	Nivolumab bzw. Placebo („Beobachtendes Abwarten") Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ipilimumab (Brückenkomparator) N	Ipilimumab (Brückenkomparator) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Gruppen-unterschied Hazard Ratio[g] [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)					
	366	0,53 [0,46; 0,62] *357 (97,5)*	366	0,36 [0,30; 0,43] *361 (98,6)*	
Placebo („Beobachtendes Abwarten") vs. Ipilimumab (CA184-029)					
	387	0,92 [0,79; 1,28] *344 (88,9)*	373	0,30 [0,26; 0,43] *366 (98,1)*	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)					
	366	n. e. *72 (19,7)*	366	n. e. [6,54; n. e.] *169 (46,2)*	HR: 0,30 [0,23; 0,39] < 0,001
Placebo („Beobachtendes Abwarten") vs. Ipilimumab (CA184-029)					
	387	n. e. *81 (20,9)*	373	9,92 [4,11; 21,72] *194 (52,0)*	HR: 3,48 [2,69; 4,53] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten")*					–[h]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)					
	366	n. e. *108 (29,5)*	366	3,38 [2,79; 5,32] *225 (61,5)*	HR: 0,30 [0,24; 0,38] < 0,001
Placebo („Beobachtendes Abwarten") vs. Ipilimumab (CA184-029)					
	387	n. e. [35,58; n. e.] *98 (25,3)*	373	8,64 [3,29; 16,49] *203 (54,4)*	HR: 3,05 [2,40; 3,89] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten")*					–[h]
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Nivolumab vs. Ipilimumab (CA209-238)					
	366	n. e. *42 (11,5)*	366	n. e. [8,48; n. e.] *171 (46,7)*	HR: 0,17 [0,12; 0,24] < 0,001
Placebo („Beobachtendes Abwarten") vs. Ipilimumab (CA184-029)					
	387	n. e. *25 (6,5)*	373	17,97 [9,92; 27,40] *180 (48,3)*	HR: 10,31 [6,80; 15,63] < 0,001

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo („Beobachtendes Abwarten") N	Nivolumab bzw. Placebo („Beobachtendes Abwarten") Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Ipilimumab (Brückenkomparator) N	Ipilimumab (Brückenkomparator) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Gruppenunterschied Hazard Ratio[g] [95 %-KI] p-Wert
Adjustierter indirekter Vergleich[e]: *Nivolumab vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten")*					HR: 1,80 [1,05; 3,08] 0,033
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
Keine verwertbaren Daten					

a: *Studie CA209-238*: Auswertung zum Gesamtüberleben war zum Datenschnitt (12. Juni 2017) nicht geplant, es liegen keine Daten vor. Für die Gesamtpopulation liegen Daten zu Todesfällen, die im Rahmen von Nebenwirkungen erfasst wurden, vor. Im Nivolumab-Arm sind 44 (9,7 %) und im Ipilimumab-Arm 45 (9,9 %) Patienten verstorben. Für die herangezogene Teilpopulation liegen entsprechende Daten nicht vor.

Studie CA184-029: Für die herangezogene Teilpopulation liegen keine Daten vor. In der Gesamtpopulation sind im Ipilimumab-Arm 162 (34,1 %) und im Placebo-Arm 214 (45 %) Patienten verstorben.

b: Datenschnitt: 14. Dezember 2017

c: Keine Berechnung der Effektschätzungen, da sie aufgrund konkurrierender Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar sind.

d: Datenschnitt: 17. Dezember 2013

e: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al., 1997.

f: Cox-Modell und log-Rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium.

g: Unstratifiziertes Cox-Modell; unstratifizierter log-Rank Test

h: Keine Darstellung von Effektschätzern wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs.

Verwendete Abkürzungen:

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RR: relatives Risiko; vs.: versus

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

ca. 2 980 bis 3 780 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (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).

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die mit Nivolumab behandelt werden, müssen über die Risiken einer Therapie mit Nivolumab informiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	76 179,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2021 befristet.

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

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. August 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 1. Februar 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden 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 /
- Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.12.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.12.2018
- **Beschlussfassung:** Ende Februar 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386)

- Modul 1 (184,3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2529/2018-08-27_Modul1I_Nivolumab.pdf)
- Modul 2 (187,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2530/2018-08-27_Modul2I_Nivolumab.pdf)
- Modul 3 (880,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2531/2018-08-27_Modul3I_Nivolumab.pdf)

- Modul 4 (4,0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2532/2018-08-27_Modul4I_Nivolumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (747,5 kB, PDF)
(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2534/2018-09-01_Informationen-zVT_Nivolumab_D-386.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (OPDIVO®)

OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder des metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten nach vollständiger Resektion ist:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Juli 2018

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 03.12.2018 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (646,7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2533/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.12.2018
- Mündliche Anhörung: 07.01.2019
  Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 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 **24.12.2018** 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-%20Nivolumab%20-%202018-09-01-D-386) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2018-09-01-D-386*). 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 07.01.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 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: Ende Februar 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 15.07.2015 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/)
- Verfahren vom 15.08.2015 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/)
- Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/231/)
- Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/)
- Verfahren vom 15.06.2016 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/)
- Verfahren vom 01.01.2017 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/)
- Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/)
- Verfahren vom 15.06.2017 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/297/)
- Verfahren vom 01.07.2017 (Verfahren abgeschlossen)

(http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/300/)

- Verfahren vom 15.06.2018 (Beschlussfassung wird vorbereitet)
  (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/372/)

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 7.01.2019 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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	23.12.2018
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	12.12.2018
Pierre Fabre Pharma GmbH	13.12.2018
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.12.2018
Roche Pharma AG	21.12.2018
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	21.12.2018
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	24.12.2018
Novartis Pharma GmbH	21.12.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	21.12.2018
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	28.12.2018

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						
Neugebauer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kupas, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Glockner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Nouvertné, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Wiefarn, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dörfer, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Hofmann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schellenburg, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Stemmer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fuchs, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Prof. Dr. Ludwig	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Dr. med Spehn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Schadendorf, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	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	23. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo® im Anwendungsgebiet I, als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386) IQWiG-Berichte – Nr. 684, Dossierbewertung, A18-53, Version 1.0, 29.11.2018
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)
Keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Mit seinem Bericht Nummer 684 (Version 1.0, 29.11.2018) hat das IQWiG seine Bewertung des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Nivolumab / Opdivo® im Anwendungsgebiet I, als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen (Auftragsnummer A18-53), vorgelegt. In diesem Dossier hat Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) als pharmazeutischer Unternehmer (pU) einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. (ITC) als Hauptanalyse zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im vorstehend genannten Anwendungsgebiet vorgelegt.

B-MS begrüßt die Anerkennung dieses Vorgehens durch das IQWiG, die Akzeptanz der Methodik des ITC sowie die Bestätigung der Ähnlichkeitsannahme für die beiden Studien CA209-238 und CA184-029 auf Studienebene.

Bezüglich der vorliegenden Unterschiede auf Endpunktebene formuliert das IQWiG detailliert spezifische Anpassungs- bzw. Korrekturerfordernisse, um die Eignung der vorgelegten Ergebnisse des ITC für die Ableitung eines Zusatznutzens sicherzustellen bzw. zu erhöhen. Dem kommt B-MS mit der vorliegenden Stellungnahme gerne nach bzw. adressiert die Kritikpunkte. Folgende spezifische Aspekte werden adressiert:

- Eignung der Gesamtpopulationen der Studien im adjustierten indirekten Vergleich
- Patientenrelevanz und Auswertung des Endpunktes RFS
- Auswertung unerwünschter Ereignisse
- Auswertung der Endpunkte „Symptomatik“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Darstellung von Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich
- Beobachtungsdauer in Studien zur adjuvanten Therapie beim Melanom

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 5, 2. Absatz bis Seite 6, 3. Absatz; Seite 22, Abschnitt 2.3.2.2 bis Seite 25, letzter Absatz; Seite 29, 2. Absatz;	**Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich** <u>Fehlende Eignung der Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für einen adjustierten indirekten Vergleich (ITC) aufgrund Inkongruenz der Studienpopulationen.</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab ggü. der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert, weshalb der pU einen ITC zwischen Nivolumab und der zVT über den Brückenkomparator Ipilimumab mit je 1 randomisierten kontrollierten Studie (RCT) auf jeder Seite des ITC vorlegt. Das IQWiG sieht dieses Vorgehen als sachgerecht an. Das IQWiG beurteilt beide klinischen Studien als hinreichend vergleichbar bzgl. der Operationalisierung der zVT „Beobachtendes Abwarten“ und der demographischen sowie klinischen Patientenmerkmale, konstatiert jedoch eine unzureichende Ähnlichkeit der Gesamtpopulationen der Studien bzgl. der Krankheitsstadien gem. American Joint Committee on Cancer (AJCC): So wurden in die Studie CA209-238 Patienten im AJCC-Stadium IIIB bis IV eingeschlossen, in die Studie CA184-029 hingegen nur Patienten der Stadien IIIA bis IIIC. Der pU legt als primäre Analyse für beide Studien des ITC die Auswertungen zur Gesamtpopulation vor. Der Begründung, zum einen seien die Anteile der Patienten in Stadien IIIB / IIIC zwischen den Studien vergleichbar und die Anteile von Patienten in den Krankheitsstadien, die jeweils nur in einer der beiden Studien	

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 51, letzter Absatz sowie Seite 52, 5. & 7. Absatz	eingeschlossen wurden (IIIA bzw. IV) lägen unter 20%, und zum anderen lägen keine Belege für eine Effektmodifikation durch das Krankheitsstadium nach AJCC auf die relevanten Endpunkte vor, folgt das IQWiG nicht. Kritisch wird insbesondere das Fehlen von Daten zum Krankheitsstadium IV in der Studie CA184-029 gesehen, da so für die zVT zwar Angaben für Patienten mit Lymphknotenbeteiligung (Stadium III) vorliegen, jedoch keine zu Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV). Angesichts des Fehlens weiterer Daten zum Beleg der Übertragbarkeit von Ergebnissen von Krankheitsstadien ohne Fern-metastasen auf fernmetastasierte Stadien, beurteilt das IQWiG die jeweiligen Gesamtpopulationen als nicht vergleichbar und damit als nicht für die Durchführung eines ITC geeignet. Die Ergebnisse der Bewertung des IQWiG beziehen sich daher ausschließlich auf Patienten der Krankheitsstadien IIIB und IIIC. Die seitens des pU als Sensitivitätsanalyse vorgelegte Auswertung der Patienten im AJCC-Stadium IIIB / IIIC wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Hauptanalyse berücksichtigt, die Ergebnisse für die Gesamtpopulation gehen nicht in die Bewertung ein. **Stellungnahme von B-MS:** Aus Sicht von B-MS sind die Gesamtpopulationen beider Studien relevant für den ITC, da die Überlappung > 80 % der Gesamtpopulation darstellt. Insbesondere für die Population der Patienten im Stadium IV liegen zudem Subgruppen-Analysen aus der Studie CA209-238 vor, die Nivolumab gegen den aktiven Komparator Ipilimumab vergleicht. Die Subgruppenergebnisse der Patienten im	**Zu: „Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich** **Stellungnahme von B-MS“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Begründung:

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)
	Stadium IV sind für alle Endpunkte vergleichbar mit den Patienten im Stadium III:	[…] Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 ergeben sich insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Stadium-IV-Patienten und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Stadium-IIIA-Patienten vor. Vor diesem Hintergrund wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich, neben der primären Auswertung auf Basis der gesamten Studienpopulationen (Krankheitsstadien IIIA-C, IV), auch Sensitivitätsanalysen für die überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC vorgelegt. Mit dem Ziel, die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 zu belegen und damit die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulationen zu begründen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Subgruppenanalysen aus der Studie CA209-238 zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) vorgelegt. In den Subgruppenanalysen zeigen sich für die Endpunkte zu den Rezidiven und den unerwünschten Ereignissen keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium und vergleichbare Effektschätzer. Die nachgereichten Subgruppenanalysen werden jedoch nicht als hinreichend erachtet, um die Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs heranzuziehen. Zum einen

Subgruppen-ergebnisse CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten (95 %-KI)(1)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten (95 %-KI)(1)**	**HR (95 %-KI)(2) p-Wert(3)**	**p-Wert des Interaktions-tests(4)**
Morbidität								
Rezidivfreies Überleben								
Stadium der Erkrankung								0,9951
Stadium III	370	135 (36,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	366	174 (47,5)	25,53 (16,62; N.A.)	0,676 (0,540; 0,846) 0,0006	
Stadium IV	82	35 (42,7)	30,75 (15,90; N.A.)	87	47 (54,0)	15,38 (8,54; N.A.)	0,685 (0,442; 1,061) 0,0897	
Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)								
Stadium der Erkrankung								N.A.
Stadium III	370	170 (28,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	366	126 (34,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,762 (0,589; 0,986) 0,0381	
Stadium IV	0.	0	N.A. (N.A.;	0	0	N.A. (N.A.;	N.A. (N.A.;	

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)
		adressieren die Subgruppenanalysen nur eine Seite des indirekten Vergleichs (Nivolumab vs. Ipilimumab) und zum anderen nur einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Schweregrade. Inwieweit das Krankheitsstadium ein möglicher Effektmodifikator im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab ist, lässt sich anhand der Subgruppenanalyen daher nicht klären. In der Konsequenz wird für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. […]. *(siehe S. 6 der TG)* <u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u> In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt: Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Auch ergeben sich aus den nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer. Zwar liegen keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon

			N.A.)			N.A.)	N.A.) N.A.	
Verträglichkeit[5]								
UE Grad 3-4								
Stadium der Erkrankung								0,5574
Stadium III	368	109 (29,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	366	225 (61,5)	3,38 (2,79; 5,32)	0,302 (0,240; 0,381) <0,0001	
Stadium IV	82	24 (29,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	87	48 (55,2)	4,90 (2,76; N.A.)	0,359 (0,219; 0,588) <0,0001	
Schwerwiegende UE								
Stadium der Erkrankung								0,3401
Stadium III	368	73 (19,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	366	169 (46,2)	N.A. (6,54; N.A.)	0,302 (0,229; 0,398) <0,0001	
Stadium IV	82	22 (26,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	87	42 (48,3)	8,48 (3,48; N.A.)	0,396 (0,236; 0,667) 0,0003	
Therapieabbruch wegen UE								
Stadium der Erkrankung								0,2601
Stadium III	368	43 (11,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	366	171 (46,7)	N.A. (8,44; N.A.)	0,178 (0,127; 0,249) <0,0001	
Stadium	82	6 (7,3)	N.A. (N.A.;	87	42 (48,3)	9,49 (3,52;	0,105 (0,045;	

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)
		auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden. Sowohl bei Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen. Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen. *(siehe S. 9 und 10 der TG)* <u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor.

IV			N.A.)			N.A.)	0,249) <0,0001	

HR=Hazard Ratio; KI=Konfidenzintervall; N=Anzahl der ausgewerteten Patienten (Symptomatik und Lebensqualität) / Anzahl der Patienten in der Safety-Population (Verträglichkeit; N.A.=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

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

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell.

(3) Unstratifizierter Log-rank Test.

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

(5) Unerwünschte Ereignisse (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage.

Die Interaktions-p-Werte bei den Effektivitätsmaßen Rezidivfreies Überleben (RFS) und Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) lassen darauf schließen, dass das Krankheitsstadium allenfalls ein prognostischer Faktor, aber kein Effektmodifikator ist. Das gilt auch für Ipilimumab, so dass davon auszugehen ist, dass dies auch für den Vergleich gegenüber Placebo gilt. Somit lassen sich die Ergebnisse des ITC der Patienten im Stadium III auf die Patienten im Stadium IV übertragen. Die Konsistenz der Ergebnisse der Gesamtpopulationen versus die Sensitivitätsanalyse mit den Patienten im Stadium III bestätigt diese Vermutung.

Für die Gesamtpopulation ist in Bezug auf die Verträglichkeit nicht von unterschiedlichen Effekten auszugehen, da die Charakteristika der Gesamtpopulationen trotz der unterschiedlichen Stadien insgesamt vergleichbar sind. Alle Patienten sind zudem zu Beginn der Studie tumorfrei (R0 Resektion, no evidence of disease); ferner ist auch hier

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)
	keine Effektmodifikation in der Studie CA209-238 für das Krankheitsstadium aufgetreten. **Fazit:** **Der ITC für die Gesamtpopulationen ist geeignet, den Zusatznutzen abzuleiten. Der Zusatznutzen gilt somit für das gesamte Anwendungsgebiet.**	Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Nivolumab wurde über den Brückenkomparator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Da die von den Studien CA209-238 (Stadium IIIB/C, IV) und CA184-029 (Stadium IIIA-C) umfassten Krankheitsstadien nicht vollständig deckungsgleich sind, wurde für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Daten vor. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 als nicht verwertbar angesehen. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil

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)
		gegenüber beobachtendem Abwarten aufgrund von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, welcher in seinem Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Deutliche Unsicherheiten ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen, da Aussagen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen insbesondere aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen nicht möglich sind. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf die weiteren vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfassten Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven deutliche Unsicherheiten bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil aufgrund des Endpunktes Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches und den Vorteilen in der Vermeidung von Rezidiven gewichtet und stellt diese nicht infrage.

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)
		Für die vorliegende Bewertung liegen somit nur für die Endpunkte Rezidive, Rezidivfreies Überleben und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschter Ereignisse aussagekräftige Daten vor. In der Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ergeben sich zudem bewertungsrelevante Unsicherheiten aufgrund der Übertragung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches von Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C auf die Patienten im Stadium IIIA und IV. Insbesondere das Ausmaß des positiven Effektes von Nivolumab auf die Endpunkte Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben ist hierbei unklar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ergeben sich relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Zu weiteren Unsicherheiten führt die unvollständige Datenlage zu den Nebenwirkungen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. *(siehe S. 10 und 11 der TG)*
S. 64, 2. und 3. Absatz	**RFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt** <u>Das IQWiG erkennt generell das Auftreten eines Rezidives als patientenrelevant an, betrachtet jedoch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten nur als zusätzliche Darstellung:</u>	

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)
	„Auswertungen zum Endpunkt Rezidive *Der pU legt Ereigniszeitanalysen zum rezidivfreien Überleben (RFS) vor. Er sieht den Endpunkt RFS als patientenrelevant an, da mit Auftreten des Rezidivs, der Heilungsversuch der bisherigen Therapie gescheitert sei. Er führt zudem an, dass das Auftreten eines Rezidivs mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes einhergehe. Die Verlängerung der Zeit bis zum Rezidiv gebe den Patientinnen und Patienten eine Chance auf eine möglichst lange Zeit mit gutem Gesundheitsstatus und ohne Anzeichen der Erkrankung. Der Einschätzung des pU hinsichtlich der Patientenrelevanz des Rezidivs wird gefolgt.* *Bei Betrachtung des RFS ist es möglich, dass bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet wird. Dabei bleibt jedoch unklar, welche Bedeutung für den Krankheitsverlauf eine Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs hat. Daher wird der Anteil der Patienten und Patientinnen mit Rezidiv und dem damit verbundenen Scheitern des kurativen Therapieansatzes als primär relevant betrachtet und für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Analyse, die die Zeit bis zum Ereignis berücksichtigt, wird zusätzlich ergänzend dargestellt.“* **Stellungnahme B-MS:** <u>Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs relevant für den Patienten</u> Patienten und deren Familien werden durch die Krebs-Diagnose im Wohlbefinden beeinträchtigt [1]. Insbesondere auch das Auftreten von	**Zu: „RFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt** **Stellungnahme B-MS:“**

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)
	Rezidiven führt zu massiven physischen und psychosozialen Problemen und Herausforderungen [2]. Neben dem Ziel, den kurativen Therapieansatz durch die Verhinderung von Rezidiven zu unterstützen, ist auch ein Anspruch der adjuvanten Therapie, die rezidivfreie Zeit solange wie möglich aufrecht zu erhalten. <u>Ergebnisse auch der reinen Rezidive konsistent</u> Die Ergebnisse zeigen sowohl in der Analyse des RFS wie auch in der Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und der Anzahl der Rezidive einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab und somit konsistente Effekte über alle hinweg (siehe Ergebnisse zum Endpunkt Rezidiv S. 15ff.). **Fazit:** **Auch der Zeitpunkt eines Rezidivs ist patientenrelevant, und somit ist die Analyse des RFS geeignet, einen Zusatznutzen für Nivolumab abzuleiten.**	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Morbidität</u> *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)* Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt. Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029. Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im

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)
		Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen. Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten: - lokales Rezidiv - regionales Rezidiv - Fernrezidiv - Tod (vor Eintritt des Rezidivs) Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse, 48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde. *Rezidivfreies Überleben (RFS)* Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten

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)
		Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab: 25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89 Monate). Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. *(siehe S.7 und 8 der TG)*

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 57, 5. Absatz ; Seite 36f.	**Auswertung des Endpunkts RFS** Interpretation des Endpunkts „Rezidive“ im Rahmen der Nutzenbewertung setzt neue Analysen voraus: Zusammenfassende Kriterien für die Auswertung. Das IQWiG fasst die Anforderungen für die Berücksichtigung der Analysen zum Endpunkt „Rezidive“ wie folgt zusammen: • Der Endpunkt Rezidive ist in beiden Studien gleich operationalisiert bzw. beinhaltet gleiche patientenrelevante Komponenten. • Für alle Einzelkomponenten des Endpunktes liegen Angaben vor. • Es liegen Angaben zur medianen und mittleren Beobachtungsdauer sowie zur Verteilung der Beobachtungsdauern für beide Studien vor, die zeigen, dass im indirekten Vergleich hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Studien zugrunde liegen. Oder die Auswertungen beziehen sich auf gleiche und dabei möglichst lange Zeiträume in beiden Studien. • In beiden Studien wurden gleiche und adäquate Zensierungsregeln angewendet. **Stellungnahme B-MS:** Operationalisierung und patientenrelevante Komponenten an Studie CA184-029 angepasst In der für die Stellungnahme durchgeführten Analyse des RFS wurden der IQWiG-Empfehlung entsprechend die Zensierungsregeln und Definition der Rezidive gemäß der Studie CA184-029 für beide Studien verwendet.	**Zu: „Auswertung des Endpunkts RFS** **Stellungnahme B-MS:“** Siehe: Zu: „RFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt Stellungnahme B-MS:“

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 beiden Studien wurden somit die gleichen Definitionen angewendet. Die genaue Methodik des indirekten Vergleiches wird im Appendix Methodik beschrieben [3].

Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – ITC

CA209-238				**CA184-029**				**ITC**	
Nivolumab		**Ipilimumab**		**Ipilimumab**		**Placebo**		**Nivolumab vs. Placebo**	
N	**Pat mit Ereignis n (%)**	**N**	**Pat mit Ereignis n (%)**	**N**	**Pat mit Ereignis n (%)**	**N**	**Pat mit Ereignis n (%)**	**HR (95 %-KI)**	**p-Wert**
Operationalisierung des Endpunktes entsprechend der Studie CA184-029									
Nach Bucher et al.									
453	167 (36,9)	453	223 (49,2)	475	234 (49,3)	476	294 (61,8)	0,505 (0,388; 0,658)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression[(2)]									
453	167 (36,9)	453	223 (49,2)	475	234 (49,3)	476	294 (61,8)	0,505 (0,388; 0,657)	<0,001
Analyse mit primärer Operationalisierung des Endpunktes									
Nach Bucher et al									
453	171 (37,7)	453	221 (48,8)	475	234 (49,3)	476	294 (61,8)	0,517 (0,397; 0,672)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression									
453	171 (37,7)	453	221 (48,8)	475	234 (49,3)	476	294 (61,8)	0,516 (0,397; 0,672)	<0,001

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)

Sensitivitätsanalysen									
Angepasste Operationalisierung des Endpunktes an die Studie CA184-029									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
368	133 (36,1)	366	177 (48,4)	377	200 (53,1)	388	258 (66,5)	0,493 (0,369; 0,660)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
368	133 (36,1)	366	177 (48,4)	377	200 (53,1)	388	258 (66,5)	0,493 (0,368; 0,660)	<0,001
HR=Hazard Ratio; KI=Konfidenzintervall; N=Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten									

So zeigten die Ergebnisse des ITC zwischen Nivolumab und der zVT „Beobachtendes Abwarten“ nach Anpassung der Operationalisierung an die Studie CA184-029 mit einem HR (95 %-KI) von 0,505 (0,388; 0,658), p < 0,0001, nach Bucher et al. und einem HR (95 %-KI) von 0,505 (0,388; 0,657), p < 0,0001, mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression statistisch signifikante und konsistente Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab.

<u>Untersuchung der Zeit bis zum Rezidiv und Inzidenzen der Rezidive</u>

Im Rahmen der Stellungnahme legt B-MS sowohl Analysen zum Endpunkt RFS wie auch der Einzelkomponente nur der Rezidive allein, ohne Tod als Event zu werten, vor - gemäß dem Kommentar des IQWiG auf S. 37 der Nutzenbewertung, dass sich ohne Ergebnisse zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts

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)
	nicht abschätzen lasse, in welchem Ausmaß die Todesfälle als Rezidive in die Auswertung eingehen. Die Einzelkomponente der Rezidive (lokal-, regional- oder fernmetastasiert) wird gesamthaft ausgewertet, und hier nicht weiter in die Einzelkomponenten aufgeschlüsselt. Im Endpunkt DMFS werden die Fernmetastasen separat ausgewertet, die Ergebnisse dazu wurden im Dossier dargestellt und sind konsistent zu den Ergebnissen des RFS. Das IQWiG hat diesen Endpunkt als nicht separat patientenrelevant, sondern als in den Rezidiven enthalten bewertet, und als auf den Seiten 36f. der Nutzenbewertung als maßgebliche Komponente den Tod im kombinierten Endpunkt des RFS benannt. Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs wurde definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal-, regional- oder fernmetastasiert). Die Operationalisierung der Rezidive wurde der Studie CA184-029 angepasst. Auch werden für den Endpunkt Rezidiv die absoluten Zahlen, prozentualen Anteile und zusätzlich das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) betrachtet. **Rezidivrate – Anpassung der Operationalisierung des Endpunktes entsprechend der Studie CA184-029 – Indirekter Vergleich nach Bucher et al.**	

Studie CA209-238			
	Nivolumab N=453	**Ipilimumab N=453**	**Nivolumab vs. Ipilimumab RR (95%-KI) p-Wert**

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)

			OR (95%-KI) p-Wert **RD (95%-KI) p-Wert**
Angepasste Definition der der Rezidive an die Studie CA184-029; (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	167 (36,9%)	218 (48,1%)	0,766 (0,657; 0,893) 0,0031 0,629 (0,483; 0,821) 0,0029 -0,113 (-0,177; -0,049) 0,0027
Studie CA184-029			
	Ipilimumab N=475	**Placebo N=476**	**Placebo vs. Ipilimumab** **RR (95%-KI) p-Wert** **OR (95%-KI) p-Wert** **RD (95%-KI) p-Wert**
Angepasste Definition der der Rezidive an die Studie CA184-029; (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	220 (46,3%)	289 (60,7%)	1,311 (1,162; 1,479) 0,0008 1,791 (1,385; 2,318) 0,0006 0,144 (0,081; 0,207) 0,0005
Indirekter Vergleich nach Bucher et al.			
Nivolumab vs. Placebo			
RR (95%-KI) p-Wert **OR (95%-KI) p-Wert** **RD (95%-KI) p-Wert**		0,584 (0,481; 0,711) < 0,0001 0,351 (0,243; 0,509) < 0,0001 -0,257 (-0,346; -0,167) < 0,0001	
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko Die genaue Methodik des indirekten Vergleiches wird im Appendix „Methodik“ be-			

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)
	schrieben [3] **Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs – Angepasste Operationalisierung des Endpunktes entsprechend der Studie CA184-029 – Indirekter Vergleich nach Studie stratifizierte Cox-Regression**	

Studie CA209-238			
	Nivolumab **N=450**	**Ipilimumab** **N=453**	**Nivolumab vs. Ipilimumab** **HR (95%-KI) p-Wert**
Angepasste Definition der der Rezidive an die Studie CA184-029 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	166 (36,9%)	218 (48,1%)	0,680 (0,555; 0,832) 0,0002
Median (95%-KI) (Monate)	30,75 (30,75; NA)	24,87 (16,76; NA)	
Studie CA184-029			
	Ipilimumab **N=475**	**Placebo** **N=476**	**Ipilimumab vs. Placebo** **HR (95%-KI) p-Wert**
Angepasste Definition der der Rezidive an die Studie CA184-029 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	220 (46,3%)	289 (60,7%)	0,729 (0,611; 0,868) 0,0004

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)

Median (95%-KI) (Monate)	32,53 (21,19; NA)	17,48 (13,40; 21,88)	
Indirekter Vergleich nach Studie stratifizierte Cox-Regression			
Nivolumab vs. Placebo			
HR (95%-KI) p-Wert		0,495 (0,379; 0,647) < 0,0001	
KI=Konfidenzintervall; HR=Hazard Ratio Die genaue Methodik des indirekten Vergleiches wird im Appendix „Methodik“ beschrieben [3]			

Rezidivrate – Angepasste Operationalisierung des Endpunktes entsprechend der Studie CA184-029 – Indirekter Vergleich nach Bucher et al. - Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC

Studie CA209-238			
	Nivolumab N=368	**Ipilimumab N=366**	**Nivolumab vs. Ipilimumab RR (95%-KI) p-Wert OR (95%-KI) p-Wert RD (95%-KI) p-Wert**
Angepasste Definition der der Rezidive an die Studie CA184-029 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	133 (36,1%)	172 (47,0%)	0,769 (0,646; 0,915) 0,0031 0,638 (0,475; 0,858) 0,0029 -0,109 (-0,179; -0,038) 0,0027
Studie CA184-029			
	Ipilimumab	**Placebo**	**Placebo vs. Ipilimumab**

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)

	N=377	**N=388**	**RR (95%-KI) p-Wert** **OR (95%-KI) p-Wert** **RD (95%-KI) p-Wert**
Angepasste Definition der der Rezidive an die Studie CA184-029 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	187 (49,6%)	254 (65,5%)	1,320 (1,165; 1,495) 0,0008 1,926 (1,440; 2,576) 0,0006 0,159 (0,089; 0,228) 0,0005
Indirekter Vergleich nach Bucher et al.			
Nivolumab vs. Placebo			
RR (95%-KI) p-Wert **OR (95%-KI) p-Wert** **RD (95%-KI) p-Wert**		0,583 (0,470; 0,722) < 0,0001 0,331 (0,219; 0,502) < 0,0001 -0,267 (-0,366; -0,168) < 0,0001	
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko Die genaue Methodik des indirekten Vergleiches wird im Appendix Methodik beschrieben [3]			

Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs – Angepasste Operationalisierung des Endpunktes entsprechend der Studie CA184-029 – Indirekter Vergleich nach Studie stratifizierte Cox-Regression - Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC

Studie CA209-238			
	Nivolumab **N=368**	**Ipilimumab** **N=366**	**Nivolumab vs. Ipilimumab** **HR (95%-KI) p-Wert**

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)

Angepasste Definition der der Rezidive an die Studie CA184-029 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	133 (36,1%)	172 (47,0%)	0,685 (0,546; 0,859) 0,0010
Median (95%-KI) (Monate)	NA (NA; NA)	25,79 (18,30; NA)	
Studie CA184-029			
	Ipilimumab N=377	**Placebo N=388**	**Ipilimumab vs. Placebo HR (95%-KI) p-Wert**
Angepasste Definition der der Rezidive an die Studie CA184-029 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	187 (49,6%)	254 (65,5%)	0,704 (0,583; 0,851) 0,0003
Median (95%-KI) (Monate)	22,87 (16,23; 38,24)	11,60 (8,35; 16,03)	
Indirekter Vergleich nach Studie stratifizierte Cox-Regression			
Nivolumab vs. Placebo			
HR (95%-KI) p-Wert		0,482 (0,359; 0,648) < 0,0001	
KI=Konfidenzintervall; HR=Hazard Ratio Die genaue Methodik des indirekten Vergleiches wird im Appendix „Methodik“ beschrieben [3]			

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)
	Rezidivrate – Analyse mit primärer Operationalisierung des Endpunktes – Indirekter Vergleich nach Bucher et al.	

Studie CA209-238			
	Nivolumab **N=453**	**Ipilimumab** **N=453**	**Nivolumab vs. Ipilimumab** **RR (95%-KI) p-Wert** **OR (95%-KI) p-Wert** **RD (95%-KI) p-Wert**
Primäre Definition der Rezidive der Studie CA209-238 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert und neuen primären Melanoms)	171 (37,7 %)	216 (47,7 %)	0,792 (0,680; 0,922) 0,0027 0,665 (0,511; 0,867) 0,0026 -0,099 (-0,163; -0,035)
Studie CA184-029			
	Ipilimumab **N=475**	**Placebo** **N=476**	**Placebo vs. Ipilimumab** **RR (95%-KI) p-Wert** **OR (95%-KI) p-Wert** **RD (95%-KI) p-Wert**
Primäre Definition der Rezidive der Studie CA184-029 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	218 / 475 (51,2%)	288 / 476 (64,7%)	1,318 (1,167; 1,489) 0,0006 1,806 (1,396; 2,337) 0,0005 0,146 (0,083; 0,209)

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)

			0,0004
Indirekter Vergleich nach Bucher et al.			
Nivolumab vs. Placebo			
RR (95%-KI) p-Wert **OR (95%-KI) p-Wert** **RD (95%-KI) p-Wert**	0,601 (0,494; 0,730) <0,0001 0,368 (0,188; 0,255) <0,0001 -0,245 (-0,335; -0,156) <0,0001		
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko Die genaue Methodik des indirekten Vergleiches wird im Appendix Methodik beschrieben [3]			

Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs – Analyse mit primärer Operationalisierung des Endpunktes – Indirekter Vergleich nach Studie stratifizierte Cox-Regression

Studie CA209-238			
	Nivolumab **N=450**	**Ipilimumab** **N=453**	**Nivolumab vs. Ipilimumab** **HR (95%-KI) p-Wert from unstratified cox Model**
Primäre Definition der Rezidive der Studie CA209-238 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert und neuen primären Melanoms)	170 (37,8%)	216 (47,7%)	0,695 (0,569; 0,850) 0,0004

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)

Median (95%-KI) (Monate)	30,75 (30,75; NA)	24,87 (16,76; NA)	
Studie CA184-029			
	Ipilimumab N=475	**Placebo N=476**	**Ipilimumab vs. Placebo HR (95%-KI) p-Wert**
Primäre Definition der Rezidive der Studie CA184-029 (lokal-, regional- oder fernmetastasiert)	218 / 475 (51,2%)	288 / 476 (64,7%)	0,724 (0,607; 0,864) 0,0003
Median (95%-KI) (Monate)	32,53 (21,42; NA)	17,48 (13,40; 21,88)	
Indirekter Vergleich nach Studie stratifizierte Cox-Regression			
Nivolumab vs. Placebo			
HR (95%-KI) p-Wert		0,504 (0,386; 0,658) < 0,0001	
KI=Konfidenzintervall; HR=Hazard Ratio Die genaue Methodik des indirekten Vergleiches wird im Appendix „Methodik“ beschrieben [3]			

So zeigt sich sowohl in der Analyse Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, HR (95 %-KI): 0,495 (0,379; 0,647), p < 0,0001, wie auch in der Rezidivrate, OR [95 %-KI): 0,351 (0,243; 0,509), p < 0,0001, ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab.

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)
	<u>Datenschnitt – Beobachtungsdauer</u> Da das IQWiG die jeweilige Beobachtungsdauer zu den im Dossier verwendeten Datenschnitten für den Endpunkt Rezidive als für den ITC nicht hinreichend ähnlich erachtet, legt B-MS im Rahmen der Stellungnahme neue Analysen zum ITC vor. Für die neue Analyse der Studie CA209-238 wurde, wie im Dossier bereits beschrieben, für den Endpunkt RFS der Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 verwendet; bei diesem lag das minimale Follow-Up bei 24 Monaten. Für die Analysen der Studie CA184-09 wurde der Datenschnitt des finalen CSR vom 17. Dezember 2013 mit einem minimalen Follow-Up von 23 Monaten herangezogen. Sowohl die Datenschnitte wie auch die Beobachtungsdauern werden damit von B-MS als hinreichend ähnlich betrachtet. **Fazit:** **Unabhängig von Datenschnitt und Operationalisierung zeigen sich erhebliche Vorteile in den Analysen zum RFS wie auch in den Analysen der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und der Anzahl der Rezidive.** **Alle Ergebnisse zeigen somit einen konsistenten und statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab, der Zusatznutzen ist damit belegt.**	**Zu: „Auswertung des Endpunkts RFS** **Fazit:“** Siehe: Zu: „RFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt Stellungnahme B-MS:“ 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Gesamtbewertung</u> […] In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für

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)
		Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. […]. *(siehe S. 10 der TG)*
Seite 6, 6. Absatz; Seite 8, letzter Absatz; Seite 32, 2. Absatz; S.38f., Absatz „Nebenwirku	**Auswertung der unerwünschten Ereignisse** **a. informative Zensierung** <u>Hohes Verzerrungspotential für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-4; schwere UE) aufgrund informativer Zensierung</u> Abweichend vom Vorgehen des pU stuft das IQWiG das Verzerrungspotential für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) sowohl in der Studie CA209-238 als auch in der Studie CA184-029 als hoch ein. Als Grund hierfür nennt das IQWiG das Vorliegen potenziell informativer Zensierung: So sind in der Studie CA184-029 UEs (4,6 % unter Placebo, 53,1 % unter Ipilimumab) und Krankheitsprogression (59,5 % unter Placebo, 28,7 % unter Ipilimumab) für die meisten Behandlungsabbrüche verantwortlich. Gleiches gilt für die Studie CA209-238 (Abbrüche aufgrund UEs: 9,1 % unter Nivolumab, 45,9 % unter Ipilimumab; Abbrüche aufgrund Krankheitsprogression: 26,8 % unter Nivolumab, 22,3 % unter Ipilimumab). Das IQWiG beurteilt diese	**Zu: „Auswertung der unerwünschten Ereignisse** **Stellungnahme B-MS:“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Nebenwirkungen</u> *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt* Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden daher werden nur ergänzend dargestellt. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)* Aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029, werden die Ergebnisse zu den SUE und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) im Rahmen eines indirekten Vergleichs als nicht verwertbar angesehen.

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)
ngen“; Seite 41, 3. Absatz; S.53, vorletzter und letzter Absatz; Seite 6, 6. Absatz; Seite 8, 4. bis letzter. Absatz; Seite 39,	Abbruchgründe als potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte. Angesichts einer Relation der medianen Beobachtungszeit im Ipilimumab- ggü. dem Nivolumab-Arm von rund 41 % und ggü. Placebo von rund 32 % sieht das IQWiG Potential für eine informative Zensierung deutlichen Umfangs und die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, es handle sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen, als potenziell in deutlichem Umfang verletzt. **Stellungnahme B-MS:** Das IQWiG argumentiert, dass es ein hohes Verzerrungspotenzial in den UE-Endpunkten auf Grund von informativer Zensierung in beiden Studien gäbe und daher die Ergebnisse für die Endpunktkategorien SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) gäbe. Dabei legt das IQWiG die mediane Behandlungsdauer und die jeweilige geplante Nachbeobachtungszeit von bis zu 100 Tagen zugrunde. Selbst unter der Annahme einer informativen Zensierung liegt die mediane Behandlungsdauer für Ipilimumab in beiden Studien im selben Rahmen mit 2,10 bis 2,73 Monaten. Damit sind auch die Nachbeobachtungszeiten für die UE für den Brückenkomparator vergleichbar lang. Ähnlich verhält es sich mit den zu vergleichenden Gruppen Nivolumab und Placebo mit vergleichbaren Behandlungsdauern von 11,50 Monate bzw. 13,82 Monaten. Für Ipilimumab als auch für Nivolumab ist bekannt, dass der Großteil der UE zu einem frühen Zeitpunkt berichtet wird, d. h. in den ersten Wochen nach Start der Therapie [4]. Damit ist der Großteil der UE durch die Beobachtungszeit im Behandlungszeitraum plus 100 Tage bereits erfasst und der Effekt einer etwaigen informativen Zensierung	*Therapieabbruch aufgrund von UE* Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab (HR: 1,80 [1,05; 3,08]; p-Wert: 0,033). In der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Studienarmen nicht erreicht. Im Ipilimumab-Arm der Studie CA184-029 beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis 17,97 Monate, im Placebo-Arm wurde diese nicht erreicht. *Immunvermittelte UE* Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den immunvermittelten UE vor. Diese werden aufgrund unzureichender Informationen zur Operationalisierung der immunvermittelten UE und aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029 als nicht verwertbar angesehen. In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab im indirekten Vergleich gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) ein Nachteil in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Für die Endpunkte SUE, schweren UE (CTCAE Grad 3-4) und immunvermittelte UE

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)
Absatz „Abbruch wegen UEs“; Seite 39, Absatz „Spezifische UEs“; Seite 43, 3. Absatz; Seite 60, 2. Absatz; Seite 60f., Absatz „Spezifische UEs“	minimal. Dies zeigt sich auch deutlich in den Kaplan-Meier-Kurven [5]. Die unerwünschten Ereignisse treten früh auf, und die Zensierungen sind für alle Studienarme gleichmäßig über die Behandlungsdauer verteilt. Somit ist die Ergebnissicherheit des ITC für die unerwünschten Ereignisse nicht durch die potentiell informative Zensierung beeinträchtigt. Die Ergebnisse zu den SUE und UE vom Grad 3-4 sind somit sehr wohl interpretierbar und können für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden. Der ITC von Nivolumab gegen die zVT beobachtendes Abwarten zeigt dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, unabhängig davon, welcher Datenschnitt für die Studie CA184-029 verwendet wird [5, 6]. **b. UE, die zum Abbruch führen** Zwar sieht das IQWiG für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ keine potentiell informative Zensierung, stuft aber die Ergebnisse als nicht plausibel ein. Begründet wird das durch die ansteigende Anzahl Patienten, die die Therapie abbrechen mussten, bei Verlängerung des Beobachtungsfensters von 70 auf 100 Tage. Somit hätten im Zeitraum zwischen 70 und 100 Tagen nach Ende der Therapie nochmals 10 bis 14 Patienten die Behandlung aufgrund eines UE abbrechen müssen. Da, so das IQWiG, eine bereits beendete Therapie aber nicht erneut abgebrochen werden kann und somit mit Fortschreiten der Nachbeobachtung keine neuen Ereignisse dazu kommen könnten, seien die Angaben zum Endpunkt „Abbruch wegen UE“ unplausibel und nicht verwertbar.	liegen keine verwertbaren Daten vor, womit sich relevante Unsicherheiten für die Bewertung der Nebenwirkungen ergeben. *(siehe S. 9 der TG)*

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)
	Stellungnahme B-MS: Die im Dossier angegebene Anzahl Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abbrechen mussten, ist richtig. Die Unterschiede, die sich in der Studie CA184-029 bei einer Betrachtung von 100 Tagen Nachbeobachtung ergeben, kommen durch das Behandlungsschema zustande: Die Studienbehandlung wird in der Erhaltungsphase alle 3 Monate gegeben, also alle 90 Tage. UE hingegen werden kontinuierlich erfasst. Tritt nun ein UE im Zeitraum zwischen 70 Tagen nach der letzten Dosis und der nächsten Dosis Ipilimumab auf, und der Arzt entscheidet, die Therapie aufgrund des UE abzubrechen, so ist dieser Patient in der Auswertung mit 100 Tagen Nachbeobachtung enthalten, nicht aber in der Auswertung mit 70 Tagen Nachbeobachtung. Dies ist anders als in den bisher bewerteten Nivolumab-Studien, in denen die Studienmedikation alle 2 Wochen verabreicht wurde und somit für die UE, die zum Abbruch führten, das 30-Tage-Fenster sinnvoll verwendet wurde. **c. Immunvermittelte UEs** Als weiteren Kritikpunkt zur Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ nennt das IQWiG das Nichtvorliegen verwertbarer Daten zu spezifischen UEs, insbesondere der immunvermittelten UEs. Das IQWiG erachtet die Darstellung nur naiver Anteile sowie das Fehlen einer Dokumentation und Prüfung der hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierungen – dies zudem ohne Begründung des Vorgehens - als nicht angemessen:	

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)
	„Immunvermittelte UEs wurden in beiden Studien 238 und 029 erfasst. Jedoch sind in den Studienunterlagen beider Studien jeweils unterschiedliche Operationalisierungen beschrieben. Der pU legt im Anhang des Modul 4I naive Anteile zu immunvermittelten UEs der Gesamtpopulationen vor, die er in verschiedene Kategorien (u. a. endokrine UEs, gastrointestinale UEs, hepatische UEs, UEs der Haut) einteilt. Dabei macht er keine Angaben dazu wie die dargestellten immunvermittelten UEs operationalisiert sind und ob eine hinreichende Ähnlichkeit der Operationalisierungen für den indirekten Vergleich gegeben ist. Auch führt der pU mit diesen Daten keinen indirekten Vergleich durch. Der pU begründet sein Vorgehen nicht. Dem pU wird dabei nicht gefolgt. *Immunvermittelte UEs (UE, schwere UE [CTCAE ≥ 3] oder SUE) sind für die Untersuchung unerwünschter Ereignisse von Nivolumab von besonderer Bedeutung. Daher sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab grundsätzlich entsprechende Auswertungen notwendig. Dabei ist jedoch relevant, dass diese auf geeigneten a priori geplanten umfassenden [13,14], messsicheren und zwischen den Studien des indirekten Vergleichs hinreichend ähnlichen Operationalisierungen basieren.“* **Stellungnahme B-MS:** Die Definition der immunvermittelten UEs ist in beiden Studien unterschiedlich. So sind in der Studie CA184-029 ausgewählte, vorher definierte PTs als immune-related UEs gewertet worden, wenn sie vom Prüfarzt als „possibly, probably or certainly related or with unknown causality“ gewertet wurden. Als immune-mediated wurden	

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)
	vom Prüfarzt als solche klassifizierte UEs ausgewertet: „*Immune-related adverse events (irAEs) were programmatically determined from a pre-defined list of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terms representing AEs potentially associated with inflammation and considered by the investigator to be causally related to study drug based on program-wide experience with ipilimumab. The irAEs were grouped into the organ-specific subcategories: gastrointestinal (GI), hepatic, skin, endocrine neurological, and other. Immune-mediated adverse reactions (imARs) are based on the investigator's assessment of immune-mediated etiology. Immune-mediated adverse reactions were collected retrospectively and were grouped into events of interest (enterocolitis, hepatitis, dermatitis, neuropathies, endocrinopathies, and other imARs)*". In der Studie CA209-238 gab es dagegen zwei davon abweichende Operationalisierungen. Zum einen wurden ausgewählte, vorher definierte PTs als sogenannte „select" UEs ausgewertet, die jedoch nicht identisch zu den ausgewählten PTs aus der Studie CA184-029 waren und die auch unabhängig von einem kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation herangezogen wurden [7] (siehe Appendix 6.101 im Studienbericht). Zum anderen wurden als immunvermittelte UEs ausgewählte, vorher definierte UEs ausgewertet, zu deren Behandlung immunmodulierende Medikamente notwendig waren, oder die zu den endokrinen Ereignissen gehörten [7] (siehe Appendix 6.201 im Studienbericht). Letztere Operationalisierung wurde seitens des IQWiG schon einmal als nicht geeignet für die Auswertung der immunvermittelten UEs bewertet [8, 9] („*Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden ... auf Basis selektiert ausgewählter unerwünschter Ereignisse und Gabe immunmodulierender Medikamente erhoben. Diese Operationalisierung stellt keine*	

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)
	messsichere Operationalisierung für immunvermittelte Nebenwirkungen dar und wird nicht berücksichtigt. Eine valide Operationalisierung für immunvermittelte UE fehlt daher.“). Um dennoch diesen Punkt im Modul 4 zu adressieren, hat B-MS die Definition für die selektierten UEs der Studie CA209-238 auch für die Studie CA184-029 angewendet. Damit wird eine identische Operationalisierung gewährleistet. Die Inzidenzen der so definierten UEs wurden, wie vom IQWiG erwähnt, im Modul 4 dargestellt. Auf den ITC wurde aufgrund der Ablehnung der Operationalisierung für immunvermittelte UEs in den B-MS-Studien verzichtet. Es wurde für beide Studien die Definition der selektierten UEs der Studie CA209-238 verwendet, da dies die aktuellere Studie ist und somit besser dem aktuellen Wissensstand über die immunvermittelten UEs entspricht. Da die immunmodulierenden Medikationen in der Studie CA184-029 nicht zusammen mit den UEs erhoben wurden, war die Operationalisierung der immunmodulierenden UEs für die Studie CA184-029 nicht sicher umsetzbar, weshalb diese nicht im Dossier gezeigt wurden. Der vom IQWiG angemahnte ITC zu immunvermittelten UEs wurde für die Stellungnahme durchgeführt [10]. Im ITC zeigten sich für die selektierten UEs folgende Ergebnisse: **Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (Safety-Population) - Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Indirekter Vergleich** **CA209-238** | **CA184-029** | **Indirekter Vergleich**	

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)

Nivolumab		**Ipilimumab**		**Ipilimumab**		**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**		**Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR (95%-KI)**	**p-Wert**
Endokrine UE									
Nach Bucher et al. – Safety-Population									
452	109 (24,1)	453	120 (26,5)	471	179 (38,0)	474	33 (7,0)	6,368 (4,035; 10,049)	< 0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population									
452	109 (24,1)	453	120 (26,5)	471	179 (38,0)	474	33 (7,0)	6,096 (3,872; 9,598)	< 0,001
Sensitivitätsanalysen									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	83 (22,7)	366	100 (27,3)	373	139 (37,3)	387	23 (5,9)	6,411 (3,767; 10,911)	< 0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	83 (22,7)	366	100 (27,3)	373	139 (37,3)	387	23 (5,9)	6,075 (3,578; 10,314)	< 0,001
Gastrointestinale UE									
Nach Bucher et al. – Safety-Population									

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)

452	176 (38,9)	453	263 (58,1)	471	254 (53,9)	470	145 (30,6)	1,158 (0,874; 1,535)	0,3080
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population									
452	176 (38,9)	453	263 (58,1)	471	254 (53,9)	474	145 (30,6)	1,198 (0,905; 1,584)	0,2060
Sensitivitätsanalysen									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	151 (41,3)	366	207 (56,6)	373	197 (52,8)	387	113 (29,2)	1,278 (0,933; 1,75)	0,1270
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	151 (41,3)	366	207 (56,6)	373	197 (52,8)	387	113 (29,2)	1,322 (0,967; 1,807)	0,0800
Hepatische UE									
Nach Bucher et al. – Safety-Population									
452	59 (13,1)	453	128 (28,3)	471	151 (32,1)	474	56 (11,8)	1,341 (0,865; 2,080)	0,1890
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population									
452	59 (13,1)	453	128 (28,3)	471	151 (32,1)	474	56 (11,8)	1,372 (0,887; 2,122)	0,1550
Sensitivitätsanalysen									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	50 (13,7)	366	109 (29,8)	373	118 (31,6)	387	42 (10,9)	1,380 (0,846;	0,1970

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)

								2,250)	
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	50 (13,7)	366	109 (29,8)	373	118 (31,6)	387	42 (10,9)	1,391 (0,855; 2,264)	0,1830
Überempfindlichkeits- / Infusionsreaktion									
Nach Bucher et al.– Safety-Population									
452	14 (3,1)	453	10 (2,2)	471	28 (5,9)	474	1 (0,2)	48,395 (5,584; 419,433)	< 0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population									
452	14 (3,1)	453	10 (2,2)	471	28 (5,9)	474	1 (0,2)	48,08 (5,56; 415,783)	< 0,001
Sensitivitätsanalysen									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Pulmonale UE									
Nach Bucher et al.– Safety-Population									
452	8 (1,8)	453	15 (3,3)	471	17 (3,6)	474	3 (0,6)	3,201 (0,708; 14,472)	0,1310
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population									
452	8 (1,8)	453	15 (3,3)	471	17 (3,6)	474	3 (0,6)	3,014 (0,674; 13,496)	0,1490

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)

Sensitivitätsanalysen									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	6 (1,6)	366	11 (3,0)	373	14 (3,8)	387	2 (0,5)	4,033 (0,669; 24,306)	0,1280
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	6 (1,6)	366	11 (3,0)	373	14 (3,8)	387	2 (0,5)	3,741 (0,627; 22,315)	0,1480
Renale UE									
Nach Bucher et al.– Safety-Population									
452	18 (4,0)	453	20 (4,4)	471	13 (2,8)	474	9 (1,9)	1,323 (0,451; 3,878)	0,6100
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population									
452	18 (4,0)	453	20 (4,4)	471	13 (2,8)	474	9 (1,9)	1,442 (0,496; 4,195)	0,5020
Sensitivitätsanalysen									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	14 (3,8)	366	15 (4,1)	373	12 (3,2)	387	6 (1,6)	1,818 (0,531; 6,225)	0,3410
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	14 (3,8)	366	15 (4,1)	373	12 (3,2)	387	6 (1,6)	1,948 (0,573; 6,625)	0,2860
UE der Haut									

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)

Nach Bucher et al.– Safety-Population									
452	247 (54,6)	453	304 (67,1)	471	328 (69,6)	474	154 (32,5)	2,009 (1,549; 2,605)	< 0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population									
452	247 (54,6)	453	304 (67,1)	471	328 (69,6)	474	154 (32,5)	2,165 (1,676; 2,796)	< 0,001
Sensitivitätsanalysen									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	204 (55,7)	366	248 (67,8)	373	253 (67,8)	387	115 (29,7)	2,045 (1,525; 2,742)	< 0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC									
366	204 (55,7)	366	248 (67,8)	373	253 (67,8)	387	115 (29,7)	2,238 (1,676; 2,988)	< 0,001

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

AJCC=American Joint Committee on Cancer; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR=Hazard Ratio; IVRS=Interactive Voice Response System; KI=Konfidenzintervall; N=Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten; PD-L1=Programmed Death-Ligand 1

Die genaue Methodik des indirekten Vergleiches wird im Appendix „Methodik“ beschrieben [3]

Die Zeit bis zum Auftreten eines selektierten UE zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für Endokrine UE

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)
	(HR (95 %-KI): 6,368 (4,035; 10,049), p < 0,001) Überempfindlichkeits- / Infusionsreaktion (HR (95 %-KI): 48,395 (5,584; 419,433), p < 0,001) und UE der Haut (HR (95 %-KI): 2,009 (1,549; 2,605), p < 0,001 nach Bucher et al. Jedoch ist zu beachten, dass der Anteil an Patienten, für die Zeit bis zum Auftreten einer Überempfindlichkeits- / Infusionsreaktion bei 3,1 % im Nivolumab-Arm vs. 2,2 % im Ipilimumab-Arm der Studie CA209-238 sowie in der Studie CA184-029 5,9 % im Ipilimumab-Arm vs. 0,2 % im Placebo-Arm lag und somit zu einem sehr breiten Konfidenzintervall führt, womit eine Aussage mit starker Unsicherheit behaftet ist. **d. Progress-Terme** **Auswertung des Endpunktes „Nebenwirkungen“** <u>Unklare Auswahl der als „Rezidiv“ eingeschlossenen Preferred Terms (PTs)</u> Das IQWiG folgt grundsätzlich dem Vorgehen des pU, PTs aus der System Organ Class (SOC) „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ als Rezidiv zu definieren und die Auswertungen zu Nebenwirkungen um diese zu bereinigen. Jedoch ist, so das IQWiG, die Auswahl der als Rezidiv definierten PTs innerhalb des Dossiers inkonsistent, da der pU 2 unterschiedlich umfangreiche PT-Listen vorlegt. Daneben sei die Auswahl der als Rezidiv definierten PTs nicht nachvollziehbar, da der pU z. B den PT „malignes Melanom“ als Rezidiv definiere, nicht aber den PT „Hautkrebs“.	

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)
	Stellungnahme B-MS: Die PTs, die aus der Analyse ausgeschlossen wurden, finden sich in der Operationalisierung der Endpunkte. Beim Erstellen des Dossiers wurde versehentlich die aus einem anderen Dossier kopierte kürzere Liste im Text nicht an das aktuelle Dossier angepasst. Die folgenden PTs wurden aus der Analyse ausgeschlossen: • MALIGNANT MELANOMA (malignes Melanom) • MELANOMA RECURRENT (rezidivierendes Melanom) • METASTATIC MALIGNANT MELANOMA (metastasiertes malignes Melanom) • MALIGNANT MELANOMA IN SITU (malignes Melanom in situ) • MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION (Progression einer malignen Neoplasie) • MELANOMA RECURRENT (rezidivierendes Melanom) • METASTASES TO ADRENALS (Nebennierenmetastasen) • METASTASES TO BONE (Knochenmetastasen) • METASTASES TO BREAST (Brustmetastasen) • METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM (Metastasen im zentralen Nervensystem) • METASTASES TO LUNG (Lungenmetastasen) • METASTASES TO LYMPH NODES (Lymphknotenmetastasen) • METASTASES TO MENINGES (Hirnhautmetastasen)	

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)
	• METASTASES TO SKIN (Hautmetastasen) • METASTASIS (Metastasen) • METASTATIC MALIGNANT MELANOMA (metastasierendes malignes Melanom) • TUMOUR PAIN (Tumorschmerz) **Fazit:** **Die Ergebnisse des ITC zu den unerwünschten Ereignissen sind verwertbar und zur Ableitung des Zusatznutzens heranziehbar. Dabei zeigt sich beim Vergleich von Nivolumab gegenüber dem beobachtenden Abwarten kein Unterschied bei den SUEs und den UE Grad 3-4, allerdings brechen mehr Patienten die Therapie wegen UE ab. Das ist im Vergleich einer aktiven Therapie gegenüber dem beobachtenden Abwarten bei Patienten, die krankheitsfrei sind, generell zu erwarten. Es haben jedoch nur 10,8 % der Patienten unter Nivolumab die Therapie wegen UE abgebrochen. Aus den Studien zu metastasierten Melanomen ist bekannt, dass die Wirkung der Immuntherapie auch nach Abbruch wegen UE noch anhält, und diese Patienten keine schlechtere Prognose haben.**	**Zu: „Auswertung der unerwünschten Ereignisse** **Fazit:“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Gesamtbewertung</u> […] Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil gegenüber beobachtendem Abwarten aufgrund von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, welcher in seinem Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Deutliche Unsicherheiten ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen, da Aussagen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen insbesondere aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen nicht möglich sind. […]. *(siehe S. 10 der TG)*

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 7, 5. Bis 7. Absatz; Seite 22, 3. & 4. Absatz; Seite 58, 3. Absatz bis Seite 59, Absatz „Symptomatik“	**Auswertung der Endpunkte „Symptomatik“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität** <u>Keine verwertbaren Daten zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität aufgrund unterschiedlicher Messstrategien.</u> Bei den vorgelegten Auswertungen folgt das IQWiG sowohl bzgl. des Messinstrumentes (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)) wie auch der Operationalisierung als Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von mindestens 10 Einheiten dem Vorgehen des pU, erachtet aber die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien als nicht verwertbar. So erfolgte die Messung in der Studie CA209-238 regelmäßig während der Behandlung sowie nach dem Therapieende oder -abbruch an insgesamt 2 Nachbeobachtungsvisiten, konkret 30 ± 7 Tage nach Abbruch der Therapie und 84 ± 7 Tage nach der ersten Nachbeobachtungsvisite. Soweit kein Therapieabbruch aufgrund Rezidiv oder Toxizität erfolgte liegen damit Daten über einen Zeitraum von etwa 100 (± 14 Tage) Tagen vor. Das IQWiG erachtet die Beobachtungszeit als systematisch verkürzt, da die Erhebung nicht über den gesamten Studienzeitraum erfolgte. In der Studie CA184-029 erfolgte die Messung regelmäßig über 2 Jahre, dies aber unabhängig von Krankheitsverlauf oder Therapieabbrüchen. Damit liegt zum einen der Beobachtungszeitraum unterhalb der geplanten Behandlungsdauer von 3 Jahren und ist gem. IQWiG ebenfalls systematisch verkürzt, zum anderen unterscheidet sich die Messung verlaufs- bzw. therapieabbruchunabhängige Messung klar von der	

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)
	Messmethodik der Studie CA209-238. Zusammenfassend sieht das IQWiG die unterschiedlichen Messstrategien der Studien CA209-238 und CA184-029 als ausschlaggebend für die fehlende inhaltliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität. **Stellungnahme B-MS:** Es ist richtig, dass sich die Messstrategien zwischen den beiden Studien relevant unterscheiden. Eine identische Operationalisierung ist nicht möglich. Man könnte die Beobachtungen nach 100 Tagen nach Rezidiv in der Studie CA184-029 aus der Analyse ausschließen, da die Endpunkte in der Studie CA184-029 aber nicht über den gesamten Behandlungszeitraum beobachtet wurde, und somit zusätzlich auch noch alle Patienten mit einer Behandlung von > 2 Jahren aus der Analyse ausgeschlossen werden müssten, wäre die Verzerrung einer solchen angepassten Operationalisierung anders, aber nicht deutlich verringert. B-MS sieht die vorgelegten Analysen dennoch als relevant an, da innerhalb der Studien die Messstrategien gleich sind und im ITC nach Bucher relative Effektmaße verwendet werden. In der Studie CA209-238 wurde zumindest 100 Tage nach Rezidiv nachbeobachtet, so dass insbesondere direkt durch das Rezidiv verursachte Effekte in der Symptomatik und Lebensqualität, wie in der Studie CA184-029, mitberücksichtigt werden. Dies ist bei der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung relevant, welche die Hauptanalyse zur Beurteilung der Lebensqualität und Symptomatik darstellt. Hier zeigt	**Zu: „Auswertung der Endpunkte „Symptomatik“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität** **Stellungnahme B-MS:“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Morbidität</u> […] *Symptomatik* Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet. Die Erhebung der Daten unterscheidet sich zwischen den Studien: In der Studie CA209-238 wurde die Symptomatik regelmäßig

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)
	sich bei allen Skalen außer der Dyspnoe kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und der zVT beobachtendes Abwarten. **Fazit** **B-MS stimmt dem IQWiG zu, dass die Mess-Strategien der Studien CA209-238 und CA184-029 unterscheiden, sieht die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung dennoch als für die Nutzenbewertung relevant an.**	während der Behandlung und nach dem Therapieende oder -abbruch zu zwei Nachbeobachtungsvisiten erhoben. Aus der Studie CA209-238 liegen daher nur Daten für einen eingeschränkten Zeitraum nach dem Therapieende oder -abbruch vor. Demgegenüber erfolgte die Erhebung der Symptomatik in der Studie CA184-029 regelmäßig über 2 Jahre, unabhängig von Therapieende oder -abbruch. Aufgrund der geplanten Behandlungsdauer von 3 Jahren, deckt die Dauer der Erhebung der Krankheitssymptomatik nur zum Teil den Behandlungszeitraum ab. In der Folge liegen für Patienten der Studie CA184-029 zum Teil keine Daten für die Zeit nach dem Therapieende oder -abbruch oder aber umfangreiche Daten aus den Nachbeobachtungsvisiten vor. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029, werden die Daten zur Krankheitssymptomatik im Rahmen eines indirekten Vergleichs insgesamt als nicht verwertbar angesehen. <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet. Die im Zusammenhang mit der Erhebung der

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)
		Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen. […]. *(siehe S. 8 der TG)* <u>Gesamtbewertung</u> […] Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 als nicht verwertbar angesehen. […]. *(siehe S. 10 der TG)*
Seite 48	**Darstellung von Subgruppenanalysen und Effektmodifikatoren** Das IQWiG kritisiert, der pU würde im Dossier (Modul 4 I; Abschnitt 4.2.5.6) nur die Methodik der Evaluation von Effektmodifikatoren innerhalb der einzelnen RCTs beschreiben und führe den Interaktionstest (u. a. für die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Region und Krankheitscharakteristika) für jede Studie separat durch, d. h. er führt lediglich eine Evaluation von Effektmodifikatoren zwischen Nivolumab bzw. Placebo jeweils mit Ipilimumab durch. Zudem, so das IQWiG, fehle für die Studie CA184-029 ein Test bzgl. des Subgruppenmerkmals PD-L1).	

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)
	Das so identifizierte Fehlen eines konsistenten Musters für die Studien CA209-238 und CA184-029 und die daraus abgeleitete Begründung des Verzichts auf Subgruppenanalysen für den ITC ist gem. IQWiG nicht sachgerecht: Ein konsistentes Muster bei der Datengrundlage (2 Studien, unterschiedliche Interventionen) sei nicht zwangsläufig zu erwarten. Das IQWiG folgt dem Vorgehen des pU nicht und erwartet für eine Evaluation von Effektmodifikatoren für den Vergleich von Nivolumab und Placebo eine Subgruppenanalyse für den ITC auf Basis beider Studien. **Stellungnahme B-MS:** Die Methodik zur Durchführung der Subgruppenanalysen ist im Modul 4 des vorgelegten Dossiers beschrieben. Es wurden die kongruenten Subgruppenanalysen der Studien CA209-238 und CA184-029 für alle relevanten Endpunkte durchgeführt. Dann wurden die Interaktionstests auf Signifikanz geprüft und in Tabelle 4.75 des Moduls 4 I gegenübergestellt. Hier zeigte sich kein klares Muster für Effektmodifikationen, weder innerhalb einer einzelnen Studie, noch über die Studien hinweg. Daher wurden im indirekten Vergleich keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die Stellungnahme wurden die Subgruppenanalysen für den ITC nach Bucher und mit dem Cox Proportional Hazard Model durchgeführt [5]. Dabei erfolgte im Vergleich nach Bucher ein Test auf Heterogenität analog einer Metaanalyse. Im Cox-Modell wurde der entsprechende Interaktionsterm in das Modell aufgenommen [5]. **Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität (RFS)**	**Zu: „Darstellung von Subgruppenanalysen und Effektmodifikatoren** **Stellungnahme B-MS:“** Siehe: Zu: „Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich Stellungnahme von B-MS“

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)
	aus dem indirekten Vergleich	

Subgruppe	**Endpunkte zur Morbidität Interaktionstest p-Werte[1]**			
	ITT-Population		**Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC**	
	RFS Nach Bucher et al.[1]	RFS Nach Studie stratifizierte Cox-Regression[2]	RFS Nach Bucher et al. [3]	RFS Nach Studie stratifizierte Cox-Regression[4]
Altersgruppe I	0,3715	0,6030	0,5651	0,2270
Altersgruppe II	0,6349	0,5770	0,7595	0,4180
Altersgruppe III	0,4616	0,3260	0,4916	0,4630
Geschlecht	0,8566	0,5080	0,6384	0,2970
Stadiumaufteilung III	0,8730	0,9160	0,8730	0,9160
Stadiumaufteilung IV	0,6230	0,3070	0,6230	0,3070
Ulzeration	0,9842	0,1730	0,9072	0,3570
Lymphknotenbefall I	0,8139	0,2280	0,4527	0,2560
Lymphknotenbefall II	0,7918	0,2220	0,7839	0,4400
Ulzeration nach Lymphknotenbefall	0,6129	0,3930	0,2569	0,5040
BRAF Status	0,4109	0,1760	0,3438	0,1890
Region I	0,8996	0,8420	0,6723	0,5440
Region II	0,9255	0,7660	0,9262	0,8630
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-				

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)

Module

(1) Nach Bucher et al., angepasste Operationalisierung des Endpunkts an die Studie CA184-029

(2) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, angepasste Operationalisierung des Endpunkts an die Studie CA184-029

(3) Nach Bucher et al., angepasste Operationalisierung des Endpunkts an die Studie CA184-029, Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC

(4) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, angepasste Operationalisierung des Endpunkts an die Studie CA184-029, Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC

Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur Verträglichkeit aus dem indirekten Vergleich

Sub-gruppe	Endpunkte zur Verträglichkeit Interaktionstest p-Werte[1]											
	ITT-Population						Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC					
	Nach Bucher et al.[1]			Nach Studie stratifizierte Cox-Regression[2]			Nach Bucher et al. [3]			Nach Studie stratifizierte Cox-Regression[4]		
	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE
Altersgruppe I	0,7317	0,4202	0,7692	0,8420	0,4660	0,1970	0,5080	0,5022	0,4387	0,7970	0,8490	0,2580
Altersgruppe II	0,5299	0,7279	N.A.***	0,3440	0,5310	N.A. ***	0,5169	0,7876	N.A. ***	0,3820	0,6870	N.A.
Altersgruppe III	0,3633	0,7425	N.A. ***	0,1100	0,4540	N.A. ***	0,4695	0,7076	N.A. ***	0,1840	0,3570	N.A.
Geschl	0,2641	0,9099	0,3417	0,8080	0,8150	**0,0340**	0,5628	0,8974	0,5474	0,5480	0,9520	**0,0170**

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)

echt												
Stadium auf-teilung III	0,4786	**0,0202**	0,7652	0,3290	**0,0470**	0,9000	0,4786	**0,0202**	0,7652	0,3290	**0,0470**	0,9000
Stadium auf-teilung IV	0,9012	**0,0334**	0,7932	0,6210	0,0800	0,9960	0,9012	**0,0334**	0,7932	0,6210	0,0800	0,9960
Ulzeration	0,1666	0,4809	0,2029	0,1220	0,1730	0,2990	0,3512	0,7968	0,7202	0,3200	0,4140	0,4140
Lymph knoten-befall I	0,5627	0,7247	**0,0236**	0,6520	0,8950	**0,0300**	0,9341	0,6585	0,2110	0,9200	0,7600	0,2220
Lymph knoten-befall II	0,3570	0,0902	0,7941	0,7950	0,4270	0,6290	0,8833	0,0944	0,4687	0,9410	0,3980	0,6080
Ulzeration nach Lymph-knoten-befall	0,5487	0,8231	**0,0491**	0,4350	0,6120	0,0960	0,3005	0,8674	0,8080	0,5700	0,8740	0,8840
BRAF Status	0,9661	0,4292	N.A. ***	0,9590	0,6410	N.A. ***	0,6656	0,5070	N.A. ***	0,9510	0,4930	N.A. ***
Region I	0,7107	0,8208	0,3582 *	0,5790	0,5430	0,4850 *	0,7273	0,3767	0,4029 *	0,3290	0,3240	0,5400 *
Region II	0,5803	0,8268	0,2873 **	0,9130	0,4530	0,2880 **	0,5643	0,9925	0,3410 **	0,6380	0,2960	0,3280 **

BRAF=v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; N.A.: nicht auswertbar da zu wenig Ereignisse

* Trennpunkt Rest der Welt nicht Teil der Auswertung

**Trennpunkt Australien nicht Teil der Auswertung

***Subgruppe von allen Analysen ausgeschlossen

(1) Nach Bucher et al., Safety-Population

(2) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, Safety-Population

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)
	(3) Nach Bucher et al., Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC (4) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, Population im Krankheitsstadium IIIB / IIIC Die p-Werte für die Interaktion / Heterogenität nach Bucher und im Cox-Modell weichen deutlich voneinander ab, ohne dass ein Muster erkennbar wäre. Das zeigt die Variabilität der Effekte und deutet darauf hin, dass die Interaktionstests nicht interpretierbar sind. Damit sind auch die Effektschätzer aus den Subgruppenanalysen des ITC nicht interpretierbar. **Fazit:** **Etwaige abweichende Ergebnisse in einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation erscheinen damit rein zufallsbedingt und können nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden.**	
Seite 37, letzter Absatz	**Beobachtungsdauer in Studien zur adjuvanten Therapie beim Melanom** Das IQWiG führt aus, dass die Studie Checkmate 238 aufgrund der Beobachtungsdauer von 24 Monaten derzeit nur vorläufige Ergebnisse liefern kann. In der nationalen S3 Leitlinie werde angegeben, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit in den ersten 3 Jahren am höchsten sei und 80% der Ereignisse in den Stadien I-III innerhalb von 3 Jahren auftreten.	

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)
	Stellungnahme B-MS Untersuchungen zum zeitlichen Auftreten von Rezidiven kommen zum Ergebnis, dass auch bereits nach kürzeren Beobachtungszeiträumen valide Aussagen getroffen werden können. So zeigte die Arbeit von Tas et al., dass zwei Drittel aller Rückfälle innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung auftreten [11]. Bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom traten ebenfalls innerhalb von 2 Jahren nahezu alle Rezidive nach Resektion auf und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven nahm deutlich nach diesem Zeitraum ab [12]. In einer rund 14.000 Patienten umfassenden retrospektiven Untersuchung wurde gezeigt, dass über alle Lokalisation der Höhepunkt des Auftretens eines Rezidivs bei 12 Monaten liegt. Bei lokalen und Fern-Rezidiven liegt der Höhepunkt der Ereignisse um 8 Monate, während andere Fernrezidive wie z.B. in der Lunge mit einem Höhepunkt um 24 Monate auftreten [13]. Die von B-MS vorgelegten Daten untermauern diese wissenschaftlichen Befunde. Im Kontrollarm der Studie CA184-029 zeigte sich deutlich, dass Rezidive vorwiegend innerhalb von 24 Monaten nach Resektion auftraten. Demnach ist sinnvollerweise ein Beobachtungszeitraum von 2 Jahren zugrunde zu legen, da hier die signifikant höchste Wahrscheinlichkeit für Rezidive besteht. Werden die Angaben zu den Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebensraten betrachtet, überleben zum Zeitpunkt mit mindestens 24 Monaten Beobachtungsdauer 43,9 % (95%-KI, 39,36; 48,35) und zum Zeitpunkt 36 Monate 35,4 % (95%-KI, 31,02; 39,74) der Patienten im Kontrollarm ohne Rezidiv. Eine Studien-Beobachtungsdauer von 24 Monaten stellt daher sicher, dass der Großteil der Rezidive erfasst wird.	**Zu: „Beobachtungsdauer in Studien zur adjuvanten Therapie beim Melanom** **Stellungnahme B-MS“** Siehe: Zu: „RFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt Stellungnahme B-MS:“ 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Gesamtbewertung […] In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. […]. *(siehe S. 10 der TG)*

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)
	Fazit **Bereits mit 24 Monaten Beobachtungsdauer wird ein Großteil der Rezidive erfasst und erlaubt eine Bewertung des Therapieerfolgs.** **Bei Betrachtung des patientenrelevanten Endpunkts RFS können im Übrigen die RFS Raten zu den jeweiligen Zeitpunkten direkt miteinander verglichen werden, und so auch eine Verlaufsbeobachtung ermöglichen.**	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Cornish, D., Holterhues, C., van de Poll-Franse, L. V., Coebergh, J. W., Nijsten, T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. Annals of Oncology 2009; 20(suppl_6): vi51-vi58.

2. Lamprell, K., Braithwaite, J. When Patients Tell Their Own Stories: A Meta-Narrative Study of Web-Based Personalized Texts of 214 Melanoma Patients' Journeys in Four Countries. Qualitative Health Research 2017; 28(10): 1564-1583.

3. Bristol-Myers Squibb. Zusätzliche Darstellung der Methodik des indirekten Vergleiches im Rahmen der Stellungnahme. 2018.

4. Weber, J. S., Kähler, K. C., Hauschild, A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. Journal of Clinical Oncology 2012; 30(21): 2691-2697.

5. Bristol-Myers Squibb. Zusätzliche Analysen im Rahmen der Stellungnahme. 2018.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nivolumab (Opdivo®) Modul 4I - Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen [online]. Stand: 27.08.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2532/2018-08-27_Modul4I_Nivolumab.pdf [Zugriff: 21.12.2018]. 2018.

7. Bristol-Myers Squibb. Addendum 02 to Final Clinical Study Report for Study CA184029. Appendices.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 533. Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A17-24. Version 1.0 [online]. Stand: 30.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1951/2017-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-291.pdf [Zugriff: 21.12.2018]. 2017.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 665. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A18-40. Version 1.0 [online]. Stand: 13.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2472/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab_D-370.pdf [Zugriff: 21.12.2018]. 2018.

10. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 07.2018. URL: https://www.fachinfo.de [Zugriff: 08.08.2018]. 2018.

11. Tas, F., Erturk, K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors. Melanoma research 2017; 27(2): 134-139.

12. Romano, E., Scordo, M., Dusza, S. W., Coit, D. G., Chapman, P. B. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010; 28(18): 3042-7.

13. Salama, A. K. S., de Rosa, N., Scheri, R. P., Pruitt, S. K., Herndon, J. E., II et al. Hazard-Rate Analysis and Patterns of Recurrence in Early Stage Melanoma: Moving towards a Rationally Designed Surveillance Strategy. PLOS ONE 2013; 8(3): e57665.

5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	12.12.2018
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo/Vorgangs-Nr.:2018-09-01-D-386
Stellungnahme von	*medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Punkt 1: Wurde die adäquate Vergleichstherapie vom G-BA gewählt? Der G-BA empfiehlt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder des metastierten Melanoms bei erwachsenen Personen nach vollständiger Resektion beobachtendes Abwarten. Wieso wird in diesem Falle nicht Interferon Alpha 2 D, welches ein zugelassener Wirkstoff in dieser Indikation ist, gewählt? **[1]** Zusätzlich ist die Unterteilung nach BRAF mutierten und nicht BRAF mutierten Patienten zu überlegen, denn in Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sind zugelassene Wirkstoffe in der adjuvanten Therapie des Melanoms. **[2] [3]**	**Zu: „Punkt 1: Wurde die adäquate Vergleichstherapie vom G-BA gewählt?“** 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie […] Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßiger Vergleichstherapie in Betracht kommt. Für die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Teilpopulation der Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion steht seit August 2018 die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib zur Verfügung. Gegenwärtig wird eine Nutzenbewertung für die Wirkstoffkombination Dabrafenib/Trametinib durchgeführt. Darüber hinaus stellt Pembrolizumab mit Zulassung vom Dezember 2018 für Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nach vollständiger Resektion eine weitere Behandlungsoption dar. Mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sowie Pembrolizumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet weitere zugelassene, in der adjuvanten Therapie des Melanoms noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Die Wirkstoffe Dabrafenib/Trametinib sowie Pembrolizumab kommen daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. […]. *(siehe S. 4 der TG)*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

[1]Fachinformation Intron A (Interferon Alpha 2D)

[2] Fachinformation Trametinib

[3] Fachinformation Dabrafenib

5.3 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	13.12.2018
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo® 2018-09-01-D-386
Stellungnahme von	*Pierre Fabre Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnisse zum Zusatznutzen: Das IQWiG hält in seiner Beurteilung den gewählten Weg des indirekten Vergleichs grundsätzlich als dafür geeignet, den Nutzen von Nivolumab gegen die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten) zu bestimmen. In der im Jahr 2008 aufgelegte Studie CA184-029 zu Ipilimumab wurde als Vergleichstherapie Placebo gewählt, die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Der PU wertet die Vergleichstherapie „Placebo“ als gleichwertig mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“. Die vom PU angeführte Studie CA209-238 hat als Vergleichstherapie Ipilimumab. Ipilimumab dient zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab, in der adjuvanten Behandlung des Melanoms, als Brückenkomparator. Wir sehen die Vorgehensweise des PU als innovativ und im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung als geeignet eine Aussage zu einer nicht direkt in der Studie abgefragten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erlangen. Es sollte insgesamt auch die Innovationskomponente in der Behandlung gewürdigt werden, die grade im Bereich der Behandlung des Melanoms erfreulicherweise, sehr stark ist. Studien im Bereich des Melanoms sind daher im Zeitverlauf, durch den Zulassungsstatus der Substanzen, zwangsläufig mit	**Zu: „Ergebnisse zum Zusatznutzen“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Begründung: […] Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 ergeben sich insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Stadium-IV-Patienten und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Stadium-IIIA-Patienten vor. Vor diesem Hintergrund wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich, neben der primären Auswertung auf Basis der gesamten Studienpopulationen (Krankheitsstadien IIIA-C, IV), auch Sensitivitätsanalysen für die überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC vorgelegt. Mit dem Ziel, die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 zu belegen und damit die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulationen zu begründen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Subgruppenanalysen aus der Studie CA209-238 zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) vorgelegt. In den Subgruppenanalysen zeigen sich für die Endpunkte zu den Rezidiven und den unerwünschten Ereignissen keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium und vergleichbare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unterschiedlichen Vergleichsarmen aufgesetzt. Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Schluss, dass die beiden Studien zu unterschiedlich und daher nicht geeignet für einen adjustierten indirekten Vergleich sind. Vor allem wird das Fehlen von Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV in Studie CA209-238 angeführt. Diese Patienten machen unter 20% der Patientenpopulation in der Studie CA209-238 aus, es fehlen Patienten in Stadium IIIA. Der indirekte Vergleich berücksichtigt daher nur Patienten im Stadium IIIB und IIIC, die den Großteil der Patienten in beiden Studien ausmachen, wobei Studie CA209-238 wesentlich mehr Patienten im Stadium IIIC enthält als Studie CA184-029 und somit eine Patientenpopulation mit einer eher schlechteren Prognose. Die Sichtweise des IQWiG können wir, im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung und unter Berücksichtigung des starken Fortschrittes in der Behandlung des Melanoms, nicht teilen.	Effektschätzer. Die nachgereichten Subgruppenanalysen werden jedoch nicht als hinreichend erachtet, um die Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs heranzuziehen. Zum einen adressieren die Subgruppenanalysen nur eine Seite des indirekten Vergleichs (Nivolumab vs. Ipilimumab) und zum anderen nur einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Schweregrade. Inwieweit das Krankheitsstadium ein möglicher Effektmodifikator im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab ist, lässt sich anhand der Subgruppenanalyen daher nicht klären. In der Konsequenz wird für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. […]. *(siehe S. 6 der TG)* <u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u> In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt: Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Auch ergeben sich aus den nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer. Zwar liegen keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden. Sowohl bei Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen. Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen. *(siehe S. 9 und 10 der TG)* <u>Gesamtbewertung</u> […] Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf die weiteren vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfassten Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen. [….] *(siehe S. 10 der TG)*

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

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

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	19. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

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)
S. 55	Anmerkung: Das IQWiG stützt seine Aussagen zur Bewertung des patientenrelevanten Endpunkts Rezidive auf die Rezidivrate und vernachlässigt das Rezidiv-freie Überleben (*recurrence-free survival*, RFS). Dies ist aus Sicht von MSD jedoch nicht sachgerecht, da für Patienten der Zeitpunkt, zu dem diese potenziell lebensbedrohliche Erkrankung wieder auftritt, von großer Bedeutung ist. Eine Verlängerung der Zeit bis zum erneuten Auftreten der Erkrankung ist gleichzusetzen mit einer Verlängerung der Lebenszeit, in der ein Patient als geheilt gilt. Das Auftauchen eines Rezidivs ist zweifelsohne ein für den Patienten einschneidendes Ereignis, das mit einer hohen psychischen Belastung und der Einleitung von therapeutischen Maßnahmen einhergeht. Im schlimmsten Falle gelangen die Patienten durch das Rezidiv in ein nicht mehr heilbares Krankheitsstadium, und müssen somit lebenslang belastende Therapien über sich ergehen lassen. MSD ist deshalb der Ansicht, dass eine Verlängerung der Zeit, in der ein Patient als geheilt gilt, sehr wohl patientenrelevant ist und somit bei der Nutzenbewertung als primäre Analyse berücksichtigt werden sollte. Der G-BA war zudem in einem Beratungsgespräch zwischen MSD und dem G-BA der gleichen Auffassung, dass der patientenrelevante Endpunkt „Rezidive“ durch das RFS	**Zu: „Anmerkung:“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Morbidität</u> *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)* Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt. Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend

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)
	operationalisiert werden kann und bestätigte dies in seiner Niederschrift [1]. Zudem ist aus statistischer Perspektive eine Time-To-Event (TTE)-Analyse gegenüber der Betrachtung von binären Effektmaßen wie beispielsweise dem Relativen Risiko aus folgenden Gründen vorzuziehen: • Die Fallzahlberechnung im Rahmen einer klinischen Studie basiert auf Basis des primären Endpunkts, welcher in den meisten onkologischen Studien eine TTE-Analyse darstellt. • Auch bietet eine TTE-Analyse den Vorteil, dass in die Berechnung neben dem Ereignis „Auftreten eines Rezidivs“ auch die Zeit, bis dieses auftritt, mit eingeht und somit zusätzliche Informationen beinhaltet.	vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029. Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen. Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten: - lokales Rezidiv - regionales Rezidiv - Fernrezidiv - Tod (vor Eintritt des Rezidivs) Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im

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)
		Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse, 48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde. *Rezidivfreies Überleben (RFS)* Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab: 25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89 Monate). Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

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)
		adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. *(siehe S. 7 und 8 der TG)* […] <u>Gesamtbewertung</u> […] In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. […]. *(siehe S. 10 der TG)*

Literaturverzeichnis

1. G-BA, *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-045 - Pembrolizumab (MK-3475) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung.* 2018.

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	21. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 03.12.2018 wurde die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen veröffentlicht. Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert wurden, legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) über den Brückenkomparator Ipilimumab vor. Für den indirekten Vergleich werden zwei Studien berücksichtigt: Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und Studie CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). In seiner Nutzenbewertung schreibt das IQWiG auf Seite 7 in Bezug auf den Endpunkt Rezidive: „Für die Bewertung liegen jedoch ausschließlich Ergebnisse des kombinierten Endpunkts vor, nicht jedoch zu den einzelnen Komponenten. Ohne diese Angaben für die herangezogene Teilpopulation sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht interpretierbar“ (1). Des Weiteren bezieht das IQWiG den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) in der im Nutzendossier vorliegenden Operationalisierung nicht in die Bewertung des Zusatznutzens ein. Dies erfolgt mit der Begründung, dass die Komponenten Fernmetastasen und Tod bereits unter dem Endpunkt Rezidive in die Bewertung einfließen, sofern sie das erste Rezidivereignis darstellen. Dem stimmt die Roche Pharma AG aus folgenden Gründen so nicht zu:	**Zu: Rezidive und Rezidivfreies Überleben (RFS)** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Morbidität</u> *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)* Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt. Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029. Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In seinem Bericht beschreibt das IQWiG den Endpunkt Rezidive als einen kombinierten Endpunkt mit folgenden Komponenten: lokale, regionale sowie Fern-Rezidive bzw. Metastasen und Tod wegen jeglicher Ursache. Auch in den ergänzend dargestellten Endpunkt RFS gehen die gleichen Komponenten ein. Der pU beschreibt den Endpunkt RFS wie folgt: „Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival, RFS) ist definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal-, regional- oder fernmetastasiert), eines neuen primären Melanoms oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet“ (2). Die Definition von RFS unterscheidet sich in den beiden vorliegenden Studien dadurch, dass das Auftreten eines neuen primären Melanoms nur in der Studie CA209-238 Teil der Definition ist. Es ist festzuhalten, dass das IQWiG und der pU unter dem Endpunkt Rezidive auch das fernmetastasenfreie Überleben (distant metastasis-free survival, DMFS) fassen. Im Modul 4I beschreibt der pU die Ergebnisse zum Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) für die Studien CA209-238 und CA184-029 und stellt einen fernmetastasenfreien Überlebensvorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“ über den indirekten Vergleich mit einer HR in Höhe von 0,573 (0,425; 0,772) mit einem p-Wert von <0,001 dar. Gemäß IQWiG stellt DMFS einen Teil des Endpunktes Rezidive dar. Somit liegt, nach Auffassung der Roche Pharma AG, ein Ergebnis zu einer Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts Rezidive vor, entgegen der Aussage des IQWiGs, und die zu diesem Endpunkt	Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen. Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten: - lokales Rezidiv - regionales Rezidiv - Fernrezidiv - Tod (vor Eintritt des Rezidivs) Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse, 48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde. *Rezidivfreies Überleben (RFS)* Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab:

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgelegten Daten sollten somit berücksichtigt werden. Darüber hinaus ist der kombinierte Endpunkt Rezidiv-freies Überleben (RFS) ein valider und relevanter Endpunkt für Studien zur adjuvanten Tumortherapie (3, 4). Eine Ausweisung der Einzelkomponenten kann zusätzliche Informationen liefern, dennoch ist das RFS – auch unabhängig von den Einzelkomponenten des lokalen, regionalen, Fern-Rezidivs oder Todes – interpretierbar und sollte in die Bewertung mit einfließen. Diese Einschätzung wird auch von wichtigen Institutionen und Fachgesellschaften geteilt: Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) stellen die kombinierten Endpunkte krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS) oder RFS klinisch relevante Endpunkte zur Bewertung adjuvanter Therapien dar (5). Die European Medicines Agency (EMA) erachtet DFS neben der „Heilungsrate“ (cure rate) als einen patientenrelevanten Endpunkt im adjuvanten Therapiesetting (6). Aus diesen Gründen sollten daher die vorgelegten Daten zu den Endpunkten rezidiv-freies Überleben (RFS) sowie fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) bei der Bewertung anerkannt werden.	25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89 Monate). Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. *(siehe S. 7 und 8 der TG)* […] <u>Gesamtbewertung</u> […] In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. […].

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(siehe S. 10 der TG)

Literaturverzeichnis

1. G-BA. 2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386; 2018; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2533/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386.pdf.
2. BMS. 2018-08-27_Modul 4I_Nivolumab; 2018; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2532/2018-08-27_Modul4I_Nivolumab.pdf.
3. Punt CJA, Buyse M, Köhne C-H, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: A systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. J Natl Cancer Inst 2007; 99(13):998–1003.
4. Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. J Natl Cancer Inst 2018; 110(1).
5. DGHO. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; 2010.
6. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 2017.

5.6 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.12.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA "Beobachtendes Abwarten" fest. In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich zwischen Nivolumab und der zVT über den Brückenkomparator Ipilimumab wurde vom IQWiG für einen Teil des Anwendungsgebietes (Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC) als grundsätzlich geeignet eingestuft. Zugleich wurde jedoch alle verfügbaren Daten für die vom IQWiG akzeptierten Endpunkte als nicht ausreichend oder nicht verwertbar eingestuft.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkte "Rezidivfreies Überleben" (RFS), „Fernmetastasenfreies Überleben“ (DMFS) und „Rezidive sind unmittelbar patientenrelevant und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen Zu begrüßen ist, dass der vom Hersteller eingereichte indirekte Vergleich vom IQWiG grundsätzlich als geeignet eingestuft wurde. Kritisch festzustellen ist jedoch, dass das IQWiG dennoch alle verfügbaren Daten zu den ausgewerteten Endpunkten entweder ausgeschlossen oder als nicht ausreichend bzw. nicht verwertbar eingestuft hat. So hat das IQWiG die vom Hersteller aufgezeigten statistisch signifikanten Vorteile für den Endpunkt "Rezidivfreies Überleben" (RFS) aus seiner Bewertung ausgeschlossen. Das IQWiG begründet zunächst, dass Rezidive patientenrelevante Ereignisse sind, da das Auftreten das Scheitern des Heilungsversuchs durch den kurativen Therapieansatz bedeutet. Bei der Betrachtung des Endpunktes „Rezidivfreies Überleben“ sei es jedoch möglich, dass ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs bestünde. Laut IQWiG sei es dabei unklar, welche Bedeutung die Verschiebung eines Rezidivs habe. Aus diesem Grund stuft das IQWiG nur den Endpunkt "Rezidive" als grundsätzlich geeignet ein. Allerdings werden auch für diesen Endpunkt die Ergebnisse nicht in die Bewertung ausgeschlossen. Zwar seien laut IQWiG alle Komponenten des Endpunkts „Rezidive“ patientenrelevant. Da	**Zu: „Endpunkte "Rezidivfreies Überleben" (RFS), „Fern-metastasenfreies Überleben“ (DMFS) und „Rezidive sind unmittelbar patientenrelevant und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Morbidität</u> *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)* Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt. Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
jedoch keine Auswertungen für die einzelnen Komponenten nicht verfügbar seien, werden die Ergebnisse des Endpunktes Rezidive insgesamt als nicht interpretierbar eingestuft und in der Nutzenbewertung verworfen. Auch die statistisch signifikanten Vorteile für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ (DMFS) werden vom IQWiG ebenfalls aus der Bewertung ausgeschlossen. Als einzige Begründung führt das IQWiG aus, dass beide Komponenten (Fernmetastase oder Tod) des Endpunktes bereits als Teil des Endpunktes Rezidive in die Bewertung eingehen würde. Das **Vorgehen des IQWiG** ist nach Auffassung des vfa insgesamt **weder sachgerecht noch verhältnismäßig**. Dies wird im Folgenden erläutert. 1. Der Endpunkt **"Rezidivfreies Überleben" (RFS)** ist nach Auffassung des vfa **unmittelbar patientenrelevant** und daher **in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen**. Alle Komponenten des kombinierten Endpunkts RFS sind (auch nach Auffassung des IQWiG) patientenrelevant. Zugleich ist es bei der Analyse onkologischer Studien in der Nutzenbewertung seit Jahren ein etablierter Standard, bei vorhandenen Unterschieden in der Beobachtungsdauer, die Ergebnisse als zeitadjustierte Analysen zu berichten und zu akzeptieren. Es ist somit nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG die relevanten Informationen aus der zeitadjustierten Analyse beim Rezidivfreies Überleben als soweit irrelevant einstuft, dass	Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen. Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten: - lokales Rezidiv - regionales Rezidiv - Fernrezidiv - Tod (vor Eintritt des Rezidivs) Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse, 48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde. *Rezidivfreies Überleben (RFS)* Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Ergebnisse nicht eingeschlossen werden. Das IQWiG argumentiert bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen bis zum Rezidiv, dass es angeblich unklar sei, welche Bedeutung eine geringfügige Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs hat. Dieser Argumentation kann insbesondere deshalb nicht gefolgt werden, da die **Unterschiede beim Rezidivfreien Überleben sehr groß** sind (30,75 Monate im Median bei Nivolumab vs. 17,05 Monate im Median für beobachtendes Abwarten; HR = 0,526 (0,406; 0,681), p < 0,001). Insbesondere angesichts solch großer Effektunterschiede erscheint es nicht nachvollziehbar, die Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einzuschließen. Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass zeitadjustierte Analysen zu ereignisgetriebenen Endpunkten wie RFS oder DFS **vom G-BA als unimittelbar patientenrelevant eingestuft und der Nutzenbewertung berücksichtigt** wurden (operationalisiert als Krankheitsfreies Überleben, DFS; Beschluss zu Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlung vom 18.02.2016 sowie in der adjuvanten Behandlung vom 29.12.2018). Die zeitadjustierten Analysen mit RFS bzw. DFS ermöglichen (im Gegensatz zu den Rezidivraten) laut G-BA auch eine Berücksichtigung der Zeitpunkte der Rezidivereignisse und der Todesfälle. Der Ausschluss der Daten zum Endpunkt RFS steht somit **im Widerspruch zur bestehen Verfahrenspraxis des G-BA**.	wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab: 25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89 Monate). Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. *(siehe S. 7 und 8 der TG)* […] <u>Gesamtbewertung</u> […] In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Relevanz der Endpunkte RFS bzw. DFS lässt auch zudem auch durch die Erkenntnisse aus den Stellungnahmeverfahren und den darin vorgebrachten Voten der medizinischen Fachgesellschaften ableiten. 2. Die **Vorgehensweise des IQWiG** beim Ausschließen der Ergebnisse zum **Endpunkt „Rezidive“** ist nach Auffassung des vfa **gänzlich unverhältnismäßig**. So stellt das IQWiG selbst fest, dass alle Komponenten des Endpunkts „Rezidive“ patientenrelevant sind. Obwohl diese Komponenten für die Patienten unterschiedliche Bedeutungen haben können, sind die Ergebnisse auch ohne Aufteilung des Endpunktes in einzelne Komponenten interpretierbar bzw. ist eine Bewertung des Zusatznutzes möglich. Ein kompletter Ausschluss der Ergebnisse aufgrund des vom IQWiG eingebrachten Vorwands ist hingegen nicht vertretbar. 3. Als einzige Begründung beim Ausschluss des Endpunktes **DMFS** führt das IQWiG aus, dass seine beiden Komponenten (Fernmetastase oder Tod) des Endpunktes bereits als Teil des Endpunktes Rezidive (der jedoch nicht eingeschlossen wurde) in die Bewertung eingehen würden. Diese **Argumentation ist gänzlich ungenügend** und rechtfertigt nicht den Ausschluss des Endpunktes. Grundsätzlich gilt für diesen Endpunkt aufgrund der hohen Relevanz des Auftretens von Fernmetastasen, wie bereits beim Endpunkt RFS, dass der Endpunkt unmittelbar	Beobachtungsdauer. […]. *(siehe S. 10 der TG)*

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
patientenrelevant ist und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Insgesamt ist festzustellen, dass der **Ausschluss der Endpunkte RFS, Rezidive und DMFS weder sachgerecht noch verhältnismäßig** ist. Die Ergebnisse dieser Endpunkte sollten vom G-BA in seiner Bewertung adäquat gewürdigt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Datum	24. 12. 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms ist das erste Verfahren in dieser Therapieindikation. Nivolumab ist zugelassen zur adjuvanten Therapie von Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach vollständiger Resektion. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.	**Zu „1. Zusammenfassung“** Siehe: „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen		**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**
keine	beobachtendes Abwarten	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Stadium III entspricht nicht dem in deutschen Leitlinien empfohlenen Standard einer adjuvanten Therapie mit Interferon alpha.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie CA209-238 zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab. Zum Vergleich mit der ZVT wurde die Phase-III-Studie CA184-029 (Ipilimumab versus Placebo) mit dem Brückenkomparator Ipilimumab herangezogen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Nivolumab führt zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, im direkten Vergleich gegenüber Ipilimumab mit einem Hazard Ratio von 0,65, im indirekten Vergleich gegenüber Placebo mit einem Hazard Ratio von 0,53. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Nivolumab niedriger als unter Ipilimumab, auch die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche. Die Lebensqualität veränderte sich nur wenig gegenüber der Basisuntersuchung. • Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Nivolumab wird durch die folgenden, methodischen Probleme beeinträchtigt: o Die Patientenkollektive der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 sind nicht identisch. Patienten im Stadium IV wurden in CA184-029 nicht eingeschlossen. o Es fehlen Daten zum ereignisfreien und zum Gesamtüberleben. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksame Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom, auch in der adjuvanten Therapie. Weitere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit müssen die geeignete Patientengruppe für die adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint- und/oder gezielten BRAF/MEK-Inhibitoren identifizieren und den Zusatznutzen nachhaltig quantifizieren.	
2. Einleitung Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Im Jahr 2013 wurden mehr als 21.000 Patienten mit einem Melanom diagnostiziert [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 60, für Männer bei 64 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor. Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen mit den gezielten Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich mehrere, hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.	
3. Stand des Wissens Die Prognose von Melanompatienten ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die 10-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium IIIA bei 70-75%, und im Stadium IIIB bei 40-45% [2]. Seit über 40 Jahren werden Konzepte der adjuvanten Systemtherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Langzeit-Überlebensrate getestet. Im Mittelpunkt der adjuvanten Therapie der letzten 2 Jahrzehnte standen Studien zur Immuntherapie mit Interferon alpha. Inzwischen liegen Daten aus mehr als 20 randomisierten Studien vor. Dosierung, Therapiedauer, Applikationsform und chemische Zubereitung von Interferon alpha waren in den Studien unterschiedlich. Basis der Bewertung in Leitlinien sind mehrere Metaanalysen, siehe auch Tabelle 2. Dabei führte die adjuvante Therapie mit Interferon alpha in einer Metaanalyse von 14 Studien mit 8122 Patienten in den Stadien II und III zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien (Hazard Ratio 0,82) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,89) [3]. In einer Zusammenfassung der EORTC Studien profitierten im Stadium III vor allem Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und im Stadium IIIA-N1 [4]. Auf der Basis dieser Daten empfiehlt die aktuelle deutsche S3 Leitlinie zum Melanom, dass Patienten im AJCC-Tumorstadium IIB/C und IIIA-C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden soll. Gleichzeitig wird auf die z. T. sehr belastenden Nebenwirkungen hingewiesen [5]. Interferon alpha 2b ist in Deutschland zugelassen zur adjuvanten Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten. Bei Patienten nach chirurgischer Metastasektomie im Stadium IV liegen keine Daten randomisierter Studien zum Wert einer adjuvanten Systemtherapie. Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie zum Melanom kam deshalb zu dem Schluss, dass bei diesen Patienten keine Empfehlung zur adjuvanten Therapie gegeben werden kann [5]. Bei Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom werden BRAF Inhibitoren in der adjuvanten Therapie	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

getestet. In der Studie COMBI-AD führte die Kombination Dabrafenib + Trametinib bei Patienten im Stadium III zur signifikanten Erhöhung der rezidivfreien Überlebensrate nach 3 und 4 Jahren. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten der Kombination, erreichte aber nicht die für die Interim-Analyse präspezifizierte Signifikanzschwelle [6, 7]

In der ersten Publikation der BRIM8-Studie zum Wert von Vemurafenib zeigte sich eine Verlängerung der medianen krankheitsfreien Überlebenszeit sowohl in den Stadien IIC/IIIA/IIIB als auch im Stadium IIIC. Im Stadium IIIC war der Unterschied nicht signifikant mit überlappenden Konfidenzintervallen. Aufgrund des hierarchischen Studiendesigns wurde die Gesamtstudie als negativ bewertet [8].

Als erstes Arzneimittel aus der neuen Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde Ipilimumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms getestet, siehe Tabelle 2. Die Daten einer randomisierten Studie mit 951 Patienten im Stadium III führten zur Zulassung durch die FDA im Oktober 2015. Die EMA hat Ipilimumuab in dieser Indikation nicht zugelassen. Daten randomisierter und voll publizierter Studien zur adjuvanten Immuntherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Adjuvante Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	KFÜ[2] / RFÜ[3] (HR[4])	ÜL[5] (HR[4])
Mocellin, 2010 [3]	Hochrisiko	Beobachtung	Interferon alpha	8122	0,82[2,7] p < 0,001	0,89 p = 0,002
Eggermont, 2015 [9] Dossier	Stadium III	Placebo	Ipilimumab 10 mg/kg KG	951	17,1 vs 27,6[3,6] 0,664 p = 0,0008	n.e.[8] vs 86,6 0,72 p = 0,0013
Weber, 2017 [10]	Stadium IIIB, IIIC, IV	Ipilimumab 10	Nivolumab	906	24,1 vs 30,8[3]	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Dossier		**mg / kg KG**			**0,65** **p < 0,001**	
Eggermont, 2018 [11]	**Stadium III**	**Placebo**	**Pembrolizumab**	**1019**	**61,0 vs 75,4**[3,9] **0,57** **p < 0,001**	

[1] N - Anzahl Patienten; [2] KFÜ - krankheitsfreie Überlebenszeit, in Monaten; [3] RFÜ - rezidivfreie Überlebenszeit, in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio für neue Therapie**; [8] n. e. – Median nicht erreicht; [9] ÜLR – rezidivfreie Überlebensrate nach 12 Monaten, in %;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
	4. Dossier und Bewertung von Nivolumab **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Im Stadium III ist die Gabe von Interferon alpha der Standard für die adjuvante Systemtherapie und damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei Patienten mit Kontraindikationen und bei Ablehnung einer Interferon-Therapie ist abwartendes Verhalten indiziert. Im Stadium IV nach vollständiger Resektion von Metastasen ist abwartendes Verhalten die zweckmäßige Vergleichstherapie.	**Zu: „4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie“** 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie […] Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßiger Vergleichstherapie in Betracht kommt. […]. *(siehe S. 4 der TG)*

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
	4. 2. Studien Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-238 (Checkmate 238) zum randomisierten Vergleich von Nivolumab vs Ipilimumab. Um die Vorgabe des Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erfüllen, nutzt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA184-029 zum randomisierten Vergleich von Ipilimumab versus Placebo, und setzt Ipilimumab als Brückenkomparator ein. Die Einschlusskriterien der beiden Studien waren nicht identisch: CA184-029 (Ipilimumab vs Placebo) Stadium IIIA, IIIB, IIIIC CA209-238 (Nivolumab vs Ipilimumab) Stadium IIIB, IIIC, IV (nach Metastasektomie) Deutsche Zentren waren an der Studie CA209-238 nicht beteiligt. Die Ergebnisse der Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9, 10].	
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte bei Patienten mit Melanom. Daten zum Einfluss der adjuvanten Therapie mit Nivolumab auf die Gesamtüberlebenszeit aus der Studie CA209-238	**Zu: „ 4. 3. 1. Überlebenszeit“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
	liegen bisher nicht vor. Wegen der hohen Wirksamkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der metastasierten Situation ist eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit der Studie CA209-238 erforderlich, auch mit sorgfältiger Dokumentation der Postprogressionstherapie. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Studie CA209-238.	[…] <u>Mortalität</u> *Gesamtüberleben* In der Studie CA209-238 war die Auswertung des Gesamtüberlebens zu keinem der vorliegenden Datenschnitte a priori geplant, noch wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Auswertung des Endpunktes vorgenommen. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie CA209-238 steht noch aus und ist nach einer Mindestbeobachtung von 48 Monaten geplant. Für die Studie CA184-029 legte der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C keine Daten vor. Insgesamt liegen daher für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Daten vor. *(siehe S. 7 der TG)*

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben** Rezidivfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben sind sinnvolle Endpunkte in der adjuvanten Systemtherapie. Sie sind sinnvolle Endpunkte per se, weil das Auftreten eines Rezidivs und insbesondere von Metastasen zu hoher psychischer Belastung, zu weiteren und belastenden Therapiemaßnahmen sowie zu einer Verkürzung der natürlichen Lebenserwartung führen. Das rezidivfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studien CA209-238 und CA184-029. Nivolumab führte gegenüber Ipilimumab zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,65; Median 6,7 Monate), ebenso Ipilimumab gegenüber Placebo (Hazard Ratio 0,66; Median 10,6 Monate). Der indirekte Vergleich von Nivolumab versus Placebo zeigt ebenfalls eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,53).	**Zu: „4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Morbidität</u> *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)* Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt. Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche

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)
		Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029. Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen. Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten: - lokales Rezidiv - regionales Rezidiv - Fernrezidiv - Tod (vor Eintritt des Rezidivs) Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse,

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)
		48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde. *Rezidivfreies Überleben (RFS)* Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab: 25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89 Monate). Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
		IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. *(siehe S. 7 und 8 der TG)* […] <u>Gesamtbewertung</u> […] In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. […]. *(siehe S. 10 der TG)*
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurden in der Studie CA209-238 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D-Skalen verwandt. In beiden Studienarmen zeigten sich unter der Immuntherapie in beiden Studienarmen keine wesentlichen Abweichungen von den Basiswerten	**Zu: „4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
	und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.	CA209-238 und CA184-029 mittels der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet. Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen. *(siehe S. 8 der TG)* <u>Gesamtbewertung</u> […] Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 als nicht verwertbar angesehen. […]. *(siehe S. 10 der TG)*

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Ipilimumab (**45,9** vs **14,4**%). Im Vordergrund stehen Autoimmunphänomene wie Enterokolitis mit Diarrhoe, Exanthem, Erhöhung der Transaminasen und Fatigue. Nebenwirkungen führten zu einer deutlich niedrigeren Abbruchrate der adjuvanten Therapie unter Nivolumab gegenüber Ipilimumab (**30,9** vs **4,6**%).	**Zu: „4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Nebenwirkungen</u> *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt* Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden daher werden nur ergänzend dargestellt. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)* Aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029, werden die Ergebnisse zu den SUE und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) im Rahmen eines indirekten Vergleichs als nicht verwertbar angesehen. *Therapieabbruch aufgrund von UE* Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen für die

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)
		Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab (HR: 1,80 [1,05; 3,08]; p-Wert: 0,033). In der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Studienarmen nicht erreicht. Im Ipilimumab-Arm der Studie CA184-029 beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis 17,97 Monate, im Placebo-Arm wurde diese nicht erreicht. *Immunvermittelte UE* Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den immunvermittelten UE vor. Diese werden aufgrund unzureichender Informationen zur Operationalisierung der immunvermittelten UE und aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029 als nicht verwertbar angesehen. In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab im indirekten Vergleich gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) ein Nachteil in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Für die Endpunkte SUE, schweren UE (CTCAE Grad 3-4) und immunvermittelte UE liegen keine verwertbaren Daten vor, womit sich relevante Unsicherheiten für die Bewertung der Nebenwirkungen ergeben.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
		(siehe S. 9 der TG) <u>Gesamtbewertung</u> […] Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil gegenüber beobachtendem Abwarten aufgrund von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, welcher in seinem Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Deutliche Unsicherheiten ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen, da Aussagen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen insbesondere aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen nicht möglich sind. […]. *(siehe S. 10 der TG)*
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er fokussiert auf methodische Fragen der Vergleichbarkeit der Patientenkollektive in dem indirekten Vergleich. Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt.	**Zu: „4. 4. Bericht des IQWiG“** Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Das Verfahren zur adjuvanten Immuntherapie beim Melanom bringt die in der palliativen Therapiesituation hochwirksamen Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Erstlinientherapie. Ziel der adjuvanten Therapie ist eine Verhinderung von Rezidiven. In diesem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie ergeben sich Diskussionspunkte auf mehreren Ebenen: - Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT): Die Festlegung eines abwartenden Verhaltens statt von Interferon alpha entspricht durchaus dem praktischen Vorgehen bei vielen Patienten aufgrund der nur relativ geringen Verbesserung der Überlebenszeit durch Interferon alpha und der hohen Rate belastender Nebenwirkungen. Da die deutschen Leitlinien eine adjuvante Therapie mit Interferon alpha im Stadium III empfehlen, ist dies der Standard und damit auch die angemessene ZVT. - Kontrollarm der Zulassungsstudie: Angemessener Studienarm der Zulassungsstudie wäre Interferon alpha oder abwartendes Verhalten. Der indirekte Vergleich von Nivolumab versus Placebo über den Brückenkomparator zeigt eine beeindruckende Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,53. - Patientenkollektive: Die eingeschlossenen Patientenkollektive in	**Zu: „5. Ausmaß des Zusatznutzens** **Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):“** Siehe: „Zu: „4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ **Zu: „5. Ausmaß des Zusatznutzens**

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)
	den beiden, zur frühen Nutzenbewertung herangezogenen Studien waren nicht identisch: Stadium IIIA, IIIB und IIIIC in der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs Placebo) gegenüber Stadium IIIB, IIIC, IV in der Studie CA209-238 (Nivolumab vs Ipilimumab). Da in der Studie zu Nivolumab die prognostisch ungünstigere Patientengruppe eingeschlossen wurde, ist der Unterschied gegenüber Placebo umso bemerkenswerter. - Dosierung von Ipilimumab: Die Dosierung von Ipilimumab in den beiden in den beiden, zur frühen Nutzenbewertung herangezogenen Studien lag bei 10 mg/kg KG. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate wurde die Dosierung in späteren Studien auf 3 mg/kg KG gesenkt. - Endpunkte: Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt. Optimaler Endpunkt wäre ereignisfreies Überleben mit Erfassung von Rezidiven und Tod. Das Gesamtüberleben ist angesichts der Vielfalt und Heterogenität der Postprogressionstherapie nur eingeschränkt zur Bewertung der Intervention „Nivolumab“ geeignet. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam, auch in der adjuvanten Therapie. Die Daten zu Nivolumab werden durch die Daten der Studie EORTC 1325 Keynote-054 zum Vergleich von Pembrolizumab vs Placebo bestätigt [11]. Zusammen mit den Daten zur Wirksamkeit von Dabrafenib + Trametinib in der adjuvanten Therapie des BRAF V600mut Melanoms	**Patientenkollektive:“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Begründung: […] Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 ergeben sich insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Stadium-IV-Patienten und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Stadium-IIIA-Patienten vor. Vor diesem Hintergrund wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich, neben der primären Auswertung auf Basis der gesamten Studienpopulationen (Krankheitsstadien IIIA-C, IV), auch Sensitivitätsanalysen für die überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC vorgelegt. Mit dem Ziel, die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 zu belegen und damit die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulationen zu begründen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Subgruppenanalysen aus der Studie CA209-238 zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) vorgelegt.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
	im Stadium III ergibt sich eine erfreuliche Therapievielfalt. Ergebnisse zum direkten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen stehen aus.	In den Subgruppenanalysen zeigen sich für die Endpunkte zu den Rezidiven und den unerwünschten Ereignissen keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium und vergleichbare Effektschätzer. Die nachgereichten Subgruppenanalysen werden jedoch nicht als hinreichend erachtet, um die Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs heranzuziehen. Zum einen adressieren die Subgruppenanalysen nur eine Seite des indirekten Vergleichs (Nivolumab vs. Ipilimumab) und zum anderen nur einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Schweregrade. Inwieweit das Krankheitsstadium ein möglicher Effektmodifikator im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab ist, lässt sich anhand der Subgruppenanalyen daher nicht klären. In der Konsequenz wird für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. […]. *(siehe S. 6 der TG)* <u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u> In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
		BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt: Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Auch ergeben sich aus den nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer. Zwar liegen keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden. Sowohl bei Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische 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)
		das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen. Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen. *(siehe S. 9 und 10 der TG)* <u>Gesamtbewertung</u> […] Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf die weiteren vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfassten Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen. *(siehe S. 10 der TG)* **Zu: „5. Ausmaß des Zusatznutzens** **Endpunkte:“** Siehe: Zu: „4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben“

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
2. Balch M, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging classification. J Clin Oncol 27:6199-6206,2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799
3. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 102:493-501, 2010. DOI: 10.1093/jnci/djq009
4. Eggermont A, Suciu S, Testori A et al.: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. Eur J Cancer 48:218-225, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.028
5. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_l_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf
6. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 377:1813-1823, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1708539
7. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D et al.: Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol 2018 (epub ahead of print). DOI: 10.1200/JCO.18.01219
8. Maio M, Lewis K, Demidov L et al.: Adjuvant vemurafenib in resected, $BRAF^{V600}$ mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 19:510-520, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2
9. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al.: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:522-530, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1
10. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 377:1824-1835, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030
11. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 378:1789-1801, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357

5.8 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21.12.2019
Stellungnahme zu	Nivolumab/OPDIVO®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Hintergrund Nivolumab (OPDIVO®) ist neu zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen (1). Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (Immunglobulin-G4), der an den Rezeptor Programmed Death-1 (PD-1) bindet und somit die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Durch die Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden potenziert Nivolumab die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion (1). Eine weitere neue Zulassung in der adjuvanten Behandlung des Melanoms ist die zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib für Patienten mit BRAF V600 positivem Melanom (2, 3). Dabrafenib ist ein selektiver Inhibitor der Kinase BRAF. Diese nimmt eine Schlüsselfunktion bei der Kontrolle von Proliferation und Apoptose ein. Bei ca. 45% der Melanome wird der Signalweg durch eine Mutation von BRAF aktiviert, was zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum führt. Durch die selektive Inhibition der BRAF-Kinase wirkt Dabrafenib gezielt der Überaktivierung des MAPK-Signalwegs entgegen und hemmt so effizient Proliferation und Überleben der Tumorzellen (4, 5). Der kombinierte Einsatz der Dabrafenib-Therapie mit Trametinib, einem selektiven Inhibitor der Kinasen MEK1 und MEK2 verstärkt die Blockade des Signalwegs (2) (6, 7).	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine weitere, bereits seit längerem, zugelassene Option für die adjuvante Therapie des Melanoms ist Interferon-alpha (INTRONA®) (8). Diese Therapieoption wird bislang als einzige systemische adjuvante Therapie in der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms aus dem Jahr 2018 dargestellt. Jedoch konnte für Interferon-alpha kein Vorteil für das Gesamtüberleben für die Zielpopulation gefunden werden (9-11). Die Leitlinien weisen zusätzlich auf das Toxizitätspotential von Interferon-alpha hin. Bei den behandelten Patienten ist mit erheblichen Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen zu rechnen. Daher wird empfohlen, den Einsatz von Interferon-alpha unter Abwägung möglicher Vor- und Nachteile gegenüber dem „beobachtenden Abwarten“ kritisch abzuwägen (11). Insgesamt ist der medizinische Bedarf nach neuen und wirksamen Therapien in der vorliegenden Indikation sehr hoch. Die Langzeitdaten für Melanome im Stadium III nach Resektion zeigen für deutlich mehr als die Hälfte der Patienten ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren (12, 13). Über 80% der Melanom-Patienten mit Rezidiv sind innerhalb von fünf Jahren nach dessen Entdeckung nicht mehr am Leben (14). Daten der Melanom-Staging-Datenbank des American Joint Committee on Cancer (AJCC), der Grundlage für die letzte Revision der Stadieneinteilung, weisen für Patienten im Stadium III eine deutliche Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmender Metastasierung aus (15, 16). Für die Nutzenbewertung von Nivolumab wurde in Einklang mit den	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie als zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bestimmt (11, 17). Bristol-Myers Squibb (BMS) legt in seinem Nutzendossier für Nivolumab einen adjustierten indirekten Vergleich vor, der Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ über den Brückenkomparator Ipilimumab bewertet. Auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs geht jeweils eine randomisierte klinische Studie ein (Studie CA209-238: Nivolumab vs. Ipilimumab; nachfolgend als „Studie 238“ bezeichnet sowie Studie CA184-029: Placebo vs. Ipilimumab, nachfolgend als „Studie 029“ bezeichnet)(18). Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 03. Dezember 2018 seinen Bericht zur Nutzenbewertung für Nivolumab veröffentlicht. Das Institut prüft zunächst die angewandte Methodik des indirekten Vergleichs und leitet dann auf Endpunktebene sowie in der Gesamtschau seine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber „beobachtendem Abwarten“ ab (17). Das IQWiG beurteilt die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zwischen den beiden Studien 238 und 029 als hinreichend ähnlich. Da jedoch in die Studie 238 Patientinnen und Patienten im AJCC-Krankheitsstadium IIIB bis IV jedoch in die Studie 029 IIIA bis IIIC eingeschlossen wurden, bestünden Unterschiede in den Studienpopulationen hinsichtlich des Charakteristikums Krankheitsschwere. Insbesondere wird das Fehlen von Daten zum Krankheitsstadium IV, also zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in der Studie 029 kritisch gesehen, da damit für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen vorliegen. In der Bewertung des Instituts wird daher nur die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogen, was jedoch das Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht vollständig abgebildet, da keine Daten zu Patienten mit Fernmetastasierung (Stadium IV) vorliegen. Obwohl aus Sicht des Instituts auch Unterschiede der Studiendauern beider Datenschnitte sowie der Anwendungsdauer des Brückenkomparators bestünden, werden insgesamt jedoch die Teilpopulationen der Studien 238 und 029 als hinreichend ähnlich angesehen, sodass aus Sicht des Instituts die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für die Teilpopulationen gegeben sei. Bei der Betrachtung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion nicht belegt ist (17). Begründet wird dies auf Ebene der Endpunkt-Kategorien wie folgt: <u>Mortalität:</u> Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen aus Sicht des IQWiG insbesondere aus der Studie CA209-238 keine ausreichenden Daten für einen indirekten Vergleich vor.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Morbidität:</u> • Rezidive: Das IQWiG stellt fest, dass die in den kombinierten Endpunkt eingehenden Komponenten für die Patientinnen und Patienten deutlich unterschiedliche Bedeutungen haben. Da Informationen über die Einzelkomponenten für die Interpretation der Ergebnisse des kombinierten Endpunkts nicht vorliegen, schlussfolgert das Institut, dass die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht interpretierbar seien. Hinzu kommt, dass die Beobachtungsdauern zu den vorliegenden Datenschnitten der Studien 238 und 029 sich relevant unterscheiden und daher nicht ähnlich genug für den indirekten Vergleich seien. • Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Aus Sicht des IQWiG liegen aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien 238 und 029 keine verwertbaren Daten vor. • Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse; UE): das IQWiG stellt grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential für die Endpunkte zu Nebenwirkungen fest. Anders als für die übrigen UE-Endpunkte läge für den Endpunkt Abbruch wegen UEs keine informative Verzerrung vor, dieser könne jedoch aufgrund nicht plausibler Daten nicht zur Bewertung herangezogen werden. **Fazit** In der Gesamtschau stellt das IQWiG daher fest, dass der im Dossier vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich grundsätzlich geeignet ist für eine Bewertung des	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu „beobachtendem Abwarten“. Jedoch werden in der Bewertung des Instituts nur die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogen, da insbesondere keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasierung (Stadium IV) vorliegen. Für keinen der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte lägen jedoch ausreichende bzw. verwertbare Daten vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion aus Sicht des Instituts daher nicht belegt. (17) Im Folgenden nimmt Novartis zur Nutzenbewertung des IQWiG Stellung.	
2. Novartis-Position zur IQWiG-Bewertung der Endpunkte Rezidiv und rezidivfreies Überleben – Endpunkt-Kategorie Morbidität Das IQWiG erkennt in der vorliegenden Indikation an, dass es sich bei den betrachteten Patientinnen und Patienten „um eine Patientengruppe handelt, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde.“ Daher berücksichtigt das Institut das Rezidiv als patientenrelevantes Ereignis, weil „das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war“ (17). Novartis stimmt dieser Einschätzung zu. Für die Betrachtung des rezidivfreien Überlebens (recurrence-free survival; RFS) stellt das Institut fest, dass es möglich sei, dass bei ähnlichen	**Zu: „2. Novartis-Position zur IQWiG-Bewertung der Endpunkte Rezidiv und rezidivfreies Überleben – Endpunkt-Kategorie Morbidität“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Morbidität</u> *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)* Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet werde und es unklar bleibe welche Bedeutung eine Verschiebung des Diagnose-Zeitpunkts eines Rezidivs hat. Daher wird der Endpunkt RFS in der Nutzenbewertung nur ergänzend betrachtet. Aus Sicht von Novartis ist diese Vorgehensweise nicht sachgerecht. Novartis bewertet eine zeitliche Verzögerung des Auftretens eines Rezidivs aufgrund verschiedener Aspekte als unmittelbar patientenrelevant, welche nachfolgend im Detail erläutert werden: 1. Da die primäre therapeutische Intervention die Operation des Tumors mit kurativer Intention ist, handelt es sich bei der zu betrachtenden Patientenpopulation definitionsbedingt um krankheitsfreie Patienten. Die Zeitspanne, die diese Patienten im Status der Krankheitsfreiheit verbringen können, ist grundsätzlich als patientenrelevant zu erachten. Eine davon abweichende Bewertung der Patientenrelevanz der postoperativen rezidivfreien Zeitspanne würde die chirurgische Intervention ad rem sowie die aktuell gültigen Leitlinien-Empfehlungen zur Therapie des Stadium-III-Melanoms grundsätzlich in Frage stellen. 2. Das Auftreten eines Rezidivs hat einen direkten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten. Grundsätzlich wird die Prognose für Patienten mit malignem Melanom mit höherem Tumorstadium deutlich schlechter (13, 15). Auch das Auftreten eines Rezidiv ist prognostisch relevant. So liegt die 5-Jahres-	weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt. Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029. Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen. Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten: - lokales Rezidiv - regionales Rezidiv - Fernrezidiv - Tod (vor Eintritt des Rezidivs) Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Überlebenswahrscheinlichkeit für die initialen Stadien IIIA, IIIB, bzw. IIIC bei 78%, 59% bzw. 40% wohin gegen die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit operierter Patienten in den Stadien IIIA, IIIB und IIIC ab dem Zeitpunkt des Rezidivs lediglich bei 20%, 20% und 11% liegen und damit maßgeblich schlechter sind als bei initialem Stadium III (15, 16). Eine zeitliche Verschiebung des Auftretens eines Rezidivs geht dementsprechend mit einer zeitlichen Verschiebung der Prognoseverschlechterung einher und ist daher als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten. 3. Zusätzlich zur tumorbedingten Morbidität durch das Auftreten eines Rezidivs ist in der Regel mit einer interventionsbedingten Morbidität zu rechnen, da die Rezidiv-Diagnose erneute Interventionen in Form von operativen Maßnahmen, Bestrahlung und/oder medikamentösen Therapien nach sich zieht, um ein weiteres Fortschreiten der Tumorerkrankung zu verhindern . So treten nach Lymphknotendissektionen z.B. Wundheilungsstörungen und Lymphödeme auf, welche zu Schmerzen und Beeinträchtigungen der Extremitätenfunktionen führen können (19-22). Die zeitliche Verzögerung interventionsbedingter Morbidität und dementsprechend die Verzögerung des Auftretens eines Rezidivs ist daher als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten. 4. Eine weitere in der Literatur beschriebene Folge des Auftretens eines Rezidivs sind psychische Belastungen wie Ängste und Depressionen	Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse, 48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde. *Rezidivfreies Überleben (RFS)* Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab: 25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89 Monate). Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(23-25). Diese Co-Morbiditäten sind ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu bewerten. Eine zeitliche Verzögerung des Auftretens dieser Rezidiv-assoziierten Co-Morbiditäten und dementsprechend die Verzögerung des Auftretens eines Rezidivs ist daher als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten. **Fazit** Aufgrund der oben erläuterten vielfältigen Aspekte, die die Rezidiv-Diagnose bzw. die rezidivfreie Zeit bzw. für den Patienten im adjuvanten therapeutischen Setting bedeutet, ist nicht nur das Rezidiv per se, sondern auch die Zeit, die der Patient ohne Rezidiv verbringen kann, ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu werten. Zudem gehört das rezidiv- bzw. krankheitsfreie Überleben als Endpunkt bei onkologischen Indikationen für neoadjuvante bzw. adjuvante Therapien zum Standard (26) und ist als ein valides Instrument zur Beurteilung deren klinischen Nutzens allgemein anerkannt (27, 28). Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat bei der Darstellung der tragenden Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung bei HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko folgendes festgestellt: „*Rezidive sind daher als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant*.“ (29). In der Nutzenbewertung zu Pertuzumab hat der GBA sowohl den Endpunkt „Rezidivraten“ als auch „krankheitsfreies Überleben“ berücksichtigt. Novartis	14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. *(siehe S. 7 und 8 der TG)* […] <u>Gesamtbewertung</u> […] In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. […]. *(siehe S. 10 der TG)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sieht daher einen Widerspruch in der Vorgehensweise des IQWiG gegenüber der Bewertung des GBA hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „krankheitsfreies Überleben“ / RFS. **3. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation** Novartis hat für Dabrafenib und Trametinib ebenfalls kürzlich eine Zulassung für die adjuvante Therapie des Melanoms erhalten. Daher hat Novartis ebenfalls in seinem Dossier eine Berechnung für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation vorgelegt. Abweichend von der Indikation für Nivolumab sind Dabrafenib und Trametinib für die Teilpopulation der Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom zugelassen. Auch unter Berücksichtigung dieses Unterschiedes in den Indikationen von Nivolumab bzw. Dabrafenib und Trametinib, weicht die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die BMS in seinem Dossier vorgelegt hat, erheblich von den Berechnungen ab, die Novartis vorgelegt hat. Daher nimmt Novartis nachfolgend Stellung zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Sowohl BMS als auch Novartis teilen die Zielpopulation der Patienten, die für eine adjuvante Therapie des Stadium-III-Melanoms in Frage kommen in Subgruppen ein. Novartis nimmt diese Einteilung wie folgt vor: • Subgruppe 1. Melanome, die im Stadium III neu entdeckt werden, resezierbar sind und auch potentiell kurativ vollständig	**Zu: „3. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“** 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). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. *(siehe S. 13 der TG)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
reseziert werden. • Subgruppe 2. Melanome mit Rezidiv im Stadium III, die resezierbar sind und auch potentiell kurativ vollständig reseziert werden. Dies entspricht im Wesentlichen der Vorgehensweise von BMS: • Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten Melanomen mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (inzidente Patienten) • Gruppe der Erwachsenen mit Melanomen, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind, sondern bereits vorher diagnostiziert wurden, bei denen aber im Referenzjahr die Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung neu oder wiederholt diagnostiziert wurde (prävalente Patienten), inkl. Patienten, die durch erneute Komplettresektion für die adjuvante Behandlung in Frage kommen. Die Berechnung der Subpopulation neuerkrankter Patienten mit einem Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion wird ausgehend von Angaben zur Inzidenz des Melanoms aus öffentlich verfügbaren Quellen in einem stufenweisen Vorgehen durchgeführt. Die Berechnungsschritte sowie die verwendeten Daten stimmen weitestgehend überein, so dass die Berechnungen im Dossier für Nivolumab zu Ergebnissen führen, die mit den Ergebnissen im Dossier für Dabrafenib und Trametinib vergleichbar sind.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Basierend auf den Ergebnissen beider Dossiers ist davon auszugehen, dass gerundet etwa 2.000 neuerkrankte Patienten mit einem Stadium-III-Melanom nach vollständiger Resektion grundsätzlich für eine adjuvante Therapie in Frage kommen (Tabelle 1). Die Berechnung für die Subgruppe der rezidivierten Patienten, die ein Stadium-III-Melanom nach vollständiger Resektion aufweisen, ist nach Auffassung von Novartis grundsätzlich mit größter Unsicherheit behaftet. Auch BMS stellt fest, dass, „die Stadienverteilung der Patienten nach dem Rückfall mit großer Unsicherheit verbunden ist...“. Aus Sicht von Novartis ist bei der Definition der Patienten, die ein rezidiviertes Melanom aufweisen grundsätzlich zu berücksichtigen, dass die Anwendung der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC-Klassifikation) auf Patienten mit einem rezidivierten Melanom kritisch zu sehen ist: Bei der AJCC-Klassifikation handelt es sich um ein Staging-System, das die Bedeutung prognostischer Faktoren reflektiert. Diese definieren die Mortalität und sind u.a. die Dicke des Primärtumors zum Zeitpunkt der Exzision, Ulzeration, Mitoserate, Betroffenheit von Lymphknoten und Fernmetastasen (11, 15, 30). Die AJCC-Klassifikation bildet die Prognoseverschlechterung für Patienten mit malignem Melanom in höheren Tumorstadien ab (13, 15). Da es sich bei der AJCC-Klassifikation um ein prognostisches Staging-System für Melanom-Patienten bei Erstdiagnose handelt, ist eine Übertragung dieser Stadieneinteilung auf Patienten mit einem rezidivierten Melanom aus Sicht von Novartis nicht sachgerecht:	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zum einen zeigen prospektive Untersuchungen und Registerstudien, dass Rezidive des Melanoms selten in der Form auftreten, dass diese in die Definition eines potentiell kurativ resezierbaren Tumors im Stadium III passen. Die deutlich überwiegende Anzahl der Rezidive treten als Fernmetastase, als einzelner Lymphknoten oder nur dermal auf (31-33). Auch die im Nivolumab-Dossier zitierten Quellen Rutkowski und Romano, weisen bei ihrer Analyse der rezidivierten Melanome jeweils nur Häufigkeiten von In-Transit-Metastasen, regionalen lymphknoten-Metastasen oder Fernmetastasen aus (14, 34). Von einer Einteilung des Rezidivs gemäß der AJCC-Klassifikation wird in der veröffentlichten Literatur jedoch abgesehen. Zum anderen wäre eine Anwendung der AJCC-Stadieneinteilung für rezidivierte Patienten schon aufgrund einer durch das Auftreten eines Rezidivs verschlechterten Überlebenswahrscheinlichkeit nicht sachgerecht. So liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die initialen Stadien IIIA, IIIB, bzw. IIIC bei 78%, 59% bzw. 40% wohin gegen die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten operierter Patienten in den Stadien IIIA, IIIB und IIIC ab dem Zeitpunkt des Rezidivs lediglich bei 20%, 20% und 11% liegen und damit maßgeblich schlechter sind als bei initialem Stadium III (15, 16). Daher empfiehlt das Kompendium Internistische Onkologie (4. Auflage, 2006) (35): „*Um die individuelle Situation eines Tumorpatienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder des Therapiebeginns exakt zu beschreiben, ist […] v.a. das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung von entscheidender Bedeutung. […] Zur Kennzeichnung von speziellen Fällen in der TNM-/pTNM-) Klassifikation*	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sollten zusätzliche Symbole benutzt werden, diese werden der Klassifikation als Präfix vorangestellt: […] durch ein „r“ ergänzt, wenn nach einem krankheitsfreien Intervall (2 Monate) ein Rezidivtumor auftritt.“ Entsprechend der Problematik, dass die rezidivierten Patienten nicht gemäß der AJCC-Klassifikation eingeteilt werden können, wählt BMS den Anteil der Patienten mit In-Transit-Metastasen, lokoregionalen Lymphknoten-Metastasen aus um die Anzahl der Patienten mit einem Rezidivmelanom zu bestimmen. Zur Schätzung der Patientenzahl, die ein resezierbares Rezidivmelanom aufweisen, wird dann jedoch der Anteil der Patienten mit resektablem Stadium-III-Tumor aus der SEER-Datenbank angewandt. Dieses Vorgehen erscheint Novartis nicht konsistent, da sich der Anteil der Patienten mit resektablen Stadium-III-Tumor aus der SEER-Datenbank wiederum auf Patienten mit einem inzidenten Stadium-III-Melanom bezieht. Zur Beantwortung der Frage, für welchen Anteil von Patienten mit einem rezidivierten Melanom eine adjuvante Therapie in Betracht kommt, existieren keine öffentlich verfügbaren Datenquellen. Weiterhin bezieht sich die Berechnung der Anzahl der Patienten mit einem bereits diagnostizierten Melanom, das rezidiviert und für eine adjuvante Therapie in Frage kommt, in wesentlichen Berechnungsschritten auf das Gutachten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, das als nichtöffentliche Quelle zitiert wurde. Somit kann die Fallzahlberechnung von Novartis nicht gänzlich nachvollzogen werden. Die Repräsentativität der Daten ist ebenfalls nicht beurteilbar.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Fallzahlberechungen von BMS leiten insgesamt ca. 1.400 Patienten ab, die ein resezierbares Rezidiv-Melanom aufweisen und für eine adjuvante Therapie in Frage kommen, d.h. nur etwa 60% der Zielpopulation wären gemäß dieser Schätzung neuerkrankte Patienten und 40% der Zielpopulation wären Patienten mit einem Rezidiv. In der COMBI-AD Studie, die grundsätzlich den Einschluss von Patienten mit einem rezidivierten Melanom erlaubte, zeigte sich, dass der Anteil von Patienten, die ein rezidiviertes Melanom aufweisen, das für eine adjuvante Therapie in Betracht kommt gering ist. Nach den Angaben im klinischen Studienbericht, wiesen nur 1,4% der Studienpopulation bereits vor Studieneinschluss ein Melanom auf (36). **Fazit** Für die Berechnung der Teilpopulation der neuerkrankten Patienten liegen in ausreichendem Maße Daten aus öffentlichen Quellen vor. Die Berechnungen von Novartis und BMS zur Größe dieser Teilpopulation führen zu vergleichbaren Ergebnissen. Zu der Häufigkeit des resezierbaren rezidivierten Melanoms, das für eine adjuvante Therapie in Betracht kommt, liegen keine öffentlich verfügbaren Daten vor. Eine Ableitung der Resektabiliät der rezidivierten Tumoren aus der SEER-Datenbank erscheint nicht konsistent, da sich der angewandte Prozentsatz von 94,6% auf inzidente Stadium-III-Melanome bezieht, jedoch die Stadieneinteilung der AJCC nicht auf das	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rezidivierte Melanom übertragbar ist. Aus den Berechnungen von BMS ergibt sich, dass sich etwa 40% der Patienten in der vorliegenden Indikation im rezidivierten Stadium befinden müssten. Unter Berücksichtigung der Anteile von Patienten mit rezidiviertem Melanom in der Studie COMBI-AD-Studie ergibt sich eine jedoch erheblich niedrigere Patientenzahl.	

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Berechnungen für die Anzahl der inzidenten Patienten in der vorliegenden Zielpopulation. Die Angaben zu den Primärquellen können den jeweiligen Dossiers entnommen werden.

	BMS (37)	Quelle	**Novartis (36)**	Quelle
inzidentes Melanom (alle Stadien)				
Männer	10500	GEKID Datenbank; Datenstand 07/2017	11.400	RKI Schätzung für 2018
Frauen	9430		10500	
Gesamt	19.930		21.900	
Anteil der Patienten in Stadium III				
Gesamt	9,4% - 12,9%	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (Untergrenze), Gutachten zur „adjuvanten Therapie des Melanoms: Behandlungsbedarf und bisherige Behandlungspraxis“ des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	9,40%	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
Anteil der Substadien des Stadiums III				
IIIA	24,1% - 31,1%	Tumorregister München, Gutachten zur „adjuvanten Therapie des Melanoms: Behandlungsbedarf und bisherige Behandlungspraxis“ des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	25%	Tumorregister München
IIIB	39,1% - 44,5%		44%	
IIIC	24,4% - 36,8%		31%	
Anteil resezierbarer Patienten in den Substadien IIIA, IIIB und IIIC				
IIIA	98,20%	SEER Datenbank aus dem 1. Vemurafenib-Dossier aus dem Jahre 2012	98,20%	SEER Datenbank aus dem 1. Vemurafenib-Dossier aus dem Jahre 2012
IIIB	99,00%		99,00%	

	BMS (37)	Quelle	**Novartis (36)**	Quelle
IIIC	94,60%		94,60%	
Anzahl der Patienten mit resezierbarem initialen Stadium III Melanom				
Gesamt	**1815 - 2503 [MW: 2159]**		**2011**	

Abkürzungen: BMS: Bristol-Myers & Squibb GmbH & Co. KGaA**,** GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., MW: Mittelwert, RKI: Robert Koch Institut, SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

Referenzen:

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml. Stand Juli 2018.

2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand August 2018.

3. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand August 2018.

4. Nissan MH, Solit DB. The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: RAF inhibitors, MEK inhibitors or both? Curr Oncol Rep. 2011;13(6):479-87.

5. Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. Clin Cancer Res. 2011;17(7):1658-63.

6. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9839):358-65.

7. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014;15(3):323-32.

8. MSD. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen. Stand September 2017.

9. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist. 2011;16(1):5-24.

10. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2010;102(7):493-501.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1 - Juli 2018. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. Zugriff am 14.08.2018.

12. Eggermont AM, Suciu S, Rutkowski P, Kruit WH, Punt CJ, Dummer R, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. Eur J Cancer. 2016;55:111-21.

13. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. Clin Epidemiol. 2016;8:109-22.

14. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol. 2010;28(18):3042-7.

15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-206.

16. Nading MA, Balch CM, Sober AJ. Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification on dermatologists and their patients. Semin Cutan Med Surg. 2010;29(3):142-7.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlickeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 684 Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB

V. Stand: 29.11.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2533/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386.pdf. .

18. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Opdivo®) - Modul 4I - Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 27.08.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2532/2018-08-27_Modul4I_Nivolumab.pdf.

19. Chang SB, Askew RL, Xing Y, Weaver S, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. Ann Surg Oncol. 2010;17(10):2764-72.

20. Hyngstrom JR, Chiang YJ, Cromwell KD, Ross MI, Xing Y, Mungovan KS, et al. Prospective assessment of lymphedema incidence and lymphedema-associated symptoms following lymph node surgery for melanoma. Melanoma Res. 2013;23(4):290-7.

21. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. Cancer. 2010;116(22):5138-49.

22. Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. Eur J Cancer. 2017;85:122-32.

23. Brandberg Y, Bolund C, Sigurdardottir V, Sjödén P-O, Sullivan M. Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. Psycho-Oncology. 1992;1(2):71-8.

24. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. Arch Dermatol. 2009;145(12):1415-27.

25. Sigurdardottir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. Qual Life Res. 1993;2(3):193-203.

26. Fluck M, Garbe C. Adjuvante Strategien bei Hochrisikomelanomen. Der Onkologe. 2014;20(6):555-67.

27. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol. 2015;26(8):1547-73.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 343. Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 27.11.2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-942/2015-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab_nAWG. Zugriff am 01.12.2017.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 18. Februar 2016. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf. Zugriff am 01.12.2017.

30. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. The Lancet. 2005;365(9460):687-701.

31. Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady MS, et al. Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. Ann Surg Oncol. 2017;24(4):939-46.

32. Lyth J, Falk M, Maroti M, Eriksson H, Ingvar C. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma - from the population-based Swedish melanoma register. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(9):1468-74.

33. Podlipnik S, Carrera C, Sánchez M, Arguis P, Olondo ML, Vilana R, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;75(3):516-24.

34. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in melanoma patients. Memo 2014; 7(2): 83-86.

35. Schmoll, Höffken und Possinger (Hrsg.). Kompendium Internistische Onkologie. 4. Auflage 2006. Springer Medizin Verlag Heidelberg. .

36. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dabrafenib (Tafinlar®) Modul 3 A - Kombinationstherapie mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Stand: 21.09.2018. .

37. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3 I Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknoten-beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Stand: 27.08.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2531/2018-08-27_Modul3I_Nivolumab.pdf

5.9 Stellungnahme der AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	21. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (Melanom, adjuvante Behandlung), Nr. 684, A18-53, Version 1.0, Stand: 29.11.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Inzidenz des malignen Melanoms (MM) stieg in verschiedenen europäischen Ländern, ebenso wie in Deutschland, über die letzten Jahrzehnte stark an (1). In Deutschland traten im Jahr 2013 20.042 Neuerkrankungen auf, 3042 Menschen starben an einem Melanom (2). Die komplette operative Entfernung bewirkt bei einem großen Teil der Patienten eine definitive Heilung der Erkrankung. Anders als in Frühstadien des MM ist die Prognose in fortgeschrittenen Stadien auch nach kompletter Resektion und ggf. Lymphadenektomie ungünstig. Für Patienten mit Lymphknotenbefall im Stadium IIIA, IIIB und IIIC wird ein rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival, RFS) nach fünf Jahren von etwa 63 %, 32 % und 11 % berichtet (3). Mit dem Ziel, die Prognose zu verbessern, wurden für Patienten im Stadium III und im resektablen Stadium IV adjuvante Therapien entwickelt. Interferon alfa war lange Zeit der einzige in Deutschland zugelassene Wirkstoff, der zu einer signifikanten Verlängerung des RFS führte. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) wurde jedoch nur in einem Teil der klinischen Studien nachgewiesen. Da der geringen Wirksamkeit eine erhebliche Toxizität gegenübersteht, wird in deutschen (1) und europäischen Leitlinien (4) für Interferon alfa jedoch nur noch eine relative Indikation gesehen. Ab 2011 haben sich die Standards der systemischen medikamentösen Therapie des MM grundlegend geändert. Bei metastasierten Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation werden die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib oder Dabrafenib eingesetzt und gegebenenfalls mit einem	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MEK-Inhibitor (Cobimetinib bzw. Trametinib) kombiniert. Gegenüber einer Chemotherapie zeigen sie eine höhere Wirksamkeit und Verlängerung des OS. Langzeitremissionen bleiben aber auch unter diesen Therapien selten. Die Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab führen in der metastasierten Situation ebenfalls zu einer Verlängerung des OS und Verbesserung des Langzeitüberlebens. Nivolumab ist gegenüber Ipilimumab hinsichtlich einer Verlängerung des OS und des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) bei deutlich geringerer Toxizität überlegen (5). Nivolumab wurde am 30. Juli 2018 von der Europäischen Kommission (EC) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung, S. 3

IQWiG Dossier-bewertung, S. 18–19</td><td>

<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>

<table>
<tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr>
<tr><td>adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen</td><td>beobachtendes Abwarten[b]</td></tr>
<tr><td colspan="2">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b: Der G-BA spezifiziert nicht die ZVT „beobachtendes Abwarten“. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2.1.</td></tr>
</table>

Die AkdÄ stimmt der vom G-BA festgelegten ZVT „beobachtendes Abwarten“ zu, da die im Folgenden genannten, möglichen Alternativen zu Beginn des Verfahrens nicht überlegen oder nicht zugelassen waren:

1. Interferon ist zwar zugelassen und verlängert auch das RFS, die Daten zum OS sind jedoch inkonsistent. In der Zusammenschau besteht nur eine geringe Verlängerung des OS bei schlechter Verträglichkeit (6). Nach der deutschen S3-Leitlinie soll Interferon alfa als adjuvante Therapie in Stadien IIB/C und IIIA–C angeboten werden (1).

2. Dabrafenib/Trametinib ist von der EC für BRAF-V600-mutierte Patienten erst seit August 2018 zugelassen und kam daher für dieses Verfahren nicht in Betracht (7-13).

</td><td>

Zu: „Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion wurde wie folgt bestimmt:

− Beobachtendes Abwarten

[…].

(siehe S. 3 der TG)

</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Ipilimumab ist in den USA wegen eines signifikanten Vorteils hinsichtlich OS im Vergleich zur Beobachtung zugelassen und käme aus klinischer Sicht als Komparator für Patienten in gutem Allgemeinzustand infrage. In Europa hat Ipilimumab jedoch wegen hoher Toxizität keine Zulassung für die adjuvante Therapie und ist daher nur als Brückenkomparator geeignet. Nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand ist „beobachtendes Abwarten“ jedoch nur für einen Teil der Patienten eine geeignete Option.	
IQWiG Dossier-bewertung, S. 11	**<u>Eingeschlossene Studien</u>** Das IQWiG identifizierte für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte daher einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der ZVT über den Brückenkomparator Ipilimumab vor. **Ein-/Ausschlusskriterien** <u>Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab)</u> In der noch laufenden randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, Phase-III-Studie CA209-238 wurden erwachsene Patienten untersucht, bei denen ein Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV vollständig reseziert wurde und die somit frei von Erkrankung waren sowie einen ECOG-Status 0 oder 1 hatten. Jeweils 453 Patienten wurden in den Nivolumab- oder in den Ipilimumab-Arm randomisiert. Somit liegen für die Studie CA209-238 keine Daten für Patienten	**Zu: „Eingeschlossene Studien“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich heran. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-238 mit Nivolumab (vs. Ipilimumab) und die Studie CA184-029 mit Placebo (vs. Ipilimumab) ein. […] Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 ergeben sich insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Stadium-IV-Patienten und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Stadium-IIIA-Patienten vor. Vor

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit dem Krankheitsstadium IIIA vor. <u>Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo)</u> In der noch laufenden, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie CA184-029 wurde Ipilimumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen ein Melanom im Stadium • IIIA mit Metastasen > 1 mm, • IIIB oder • IIIC ohne In-transit-Metastasen vollständig reseziert wurde und die als frei von der Erkrankung galten (ECOG-Status 0 oder 1). In der Studie wurden 457 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm und 476 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert. Somit liegen für die Studie CA184-029 keine Daten zum Krankheitsstadium IV vor. Das IQWiG sieht insbesondere das Fehlen von Daten zum Krankheitsstadium IV, also zu Patienten mit resezierten Fernmetastasen in der Studie CA184-029 als kritisch an, da deshalb für die ZVT keine Daten zu Patienten mit Fernmetastasen vorliegen. Der pU legt auch keine Daten vor, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Krankheitsstadien ohne Fernmetastasen auf fernmetastasierte Erkrankungsstadien belegen.	diesem Hintergrund wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich, neben der primären Auswertung auf Basis der gesamten Studienpopulationen (Krankheitsstadien IIIA-C, IV), auch Sensitivitätsanalysen für die überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC vorgelegt. Mit dem Ziel, die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 zu belegen und damit die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulationen zu begründen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Subgruppenanalysen aus der Studie CA209-238 zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) vorgelegt. In den Subgruppenanalysen zeigen sich für die Endpunkte zu den Rezidiven und den unerwünschten Ereignissen keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium und vergleichbare Effektschätzer. Die nachgereichten Subgruppenanalysen werden jedoch nicht als hinreichend erachtet, um die Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs heranzuziehen. Zum einen adressieren die Subgruppenanalysen nur eine Seite des indirekten Vergleichs (Nivolumab vs. Ipilimumab) und zum anderen nur einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Schweregrade. Inwieweit das Krankheitsstadium ein möglicher Effektmodifikator im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab ist, lässt sich anhand der Subgruppenanalyen daher nicht klären. In der Konsequenz wird für die vorliegende

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. […]. *(siehe S. 5 und 6 der TG)* <u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u> In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt: Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Auch ergeben sich aus den nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer. Zwar liegen keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden. Sowohl bei Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ist hoch. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen. Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen. *(siehe S. 9 und 10 der TG)* <u>Gesamtbewertung</u> […] Da die von den Studien CA209-238 (Stadium IIIB/C, IV) und CA184-029 (Stadium IIIA-C) umfassten Krankheitsstadien nicht vollständig deckungsgleich sind, wurde für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. […] Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf die weiteren vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfassten Patienten im Krankheitsstadium

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		IIIA und IV zu übertragen. *(siehe S. 10 der TG)*
IQWiG Dossier-bewertung, S. 32–36, Tab.16, 17	**<u>Eingeschlossene Endpunkte</u>** **Mortalität** <u>Gesamtüberleben (OS)</u> Studie CA209-238: für diese Studie sind keine Daten zur OS berichtet. <u>Studie CA184-029:</u> Die als Brückenkomparator für Patienten im Stadium IIIB und IIIC herangezogene CA184-029-Studie zeigte für Ipilimumab gegenüber Placebo einen Vorteil im OS nach fünf Jahren von 11 % (65,4 % (95 % Konfidenzintervall (CI) 60,8–69,6) vs. 54,4 % (95 % CI 49,7–58,9); HR 0,72 (95,1 % CI 0,58–0,88); p = 0,001) (14). **Morbidität** <u>Rezidive</u> Studie CA209-238: Im Nivolumab-Arm traten Rezidive seltener auf als im Ipilimumab-Arm: n =135 (36,7 %) vs. n = 174 (47,5 %); RR (relatives Risiko) (95 % CI) und p-Wert wegen fehlender Einzelkomponenten (lokale, regionale sowie Fernrezidive bzw. Metastasen und Tod wegen	**Zu: „Eingeschlossene Endpunkte** **Mortalität“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Mortalität</u> *Gesamtüberleben* In der Studie CA209-238 war die Auswertung des Gesamtüberlebens zu keinem der vorliegenden Datenschnitte a priori geplant, noch wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Auswertung des Endpunktes vorgenommen. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie CA209-238 steht noch aus und ist nach einer Mindestbeobachtung von 48 Monaten geplant. Für die Studie CA184-029 legte der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C keine Daten vor. Insgesamt liegen daher für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Daten vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4 S. 131, Tab. 4-39, 4-40	jeglicher Ursache) nicht interpretierbar. Studie CA184-029 – Datenschnitt 17.12.2013: Im Placebo-Arm traten Rezidive häufiger auf als im Ipilimumab-Arm: n = 258 (66,5 %) vs. n = 200 (53,1 %); RR (95 % CI) und p-Wert wegen fehlender Einzelkomponenten nicht interpretierbar. Studie CA184-029 – Datenschnitt 13.05.2016: Im Placebo-Arm traten Rezidive häufiger auf als im Ipilimumab-Arm: n = 269 (69,3 %) vs. n = 218 (57,8 %); RR (95 % CI) und p-Wert wegen fehlender Einzelkomponenten nicht interpretierbar. <u>Rezidivfreies Überleben (RFS)</u> Zwei-Jahres-RFS (95 % CI): • Studie CA209-238 Nivolumab: 62,6 % (57,9–67,0), Ipilimumab: 50,2 % (45,3–54,8) • Studie CA184-029 Ipilimumab: 52,1 % (47,34–56,62), Placebo: 43,9 % (39,36–48,36) Fünf-Jahres-RFS (95 % CI): • Studie CA184-029 Ipilimumab: 40,8 % (36,03–45,59), Placebo: 30,3 % (26,00–34,63) **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	*(siehe S. 7 der TG)* **Zu: „Eingeschlossene Endpunkte** **Morbidität“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Morbidität</u> *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)* […] Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt. Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029. Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen. Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung, S. 32–36, Tab. 16, 17	<u>Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)</u> Verwertbare Daten für einen Vergleich liegen nicht vor. **Nebenwirkungen** <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI): • Keine Angaben in Studien CA209-238 und CA184-029. Patienten mit Ereignis: • Studie CA209-238 Nivolumab: n = 72 (19,7 %), Ipilimumab: n = 169 (46,2 %) • Studie CA184-029 Placebo: n = 192 (26,4 %), Ipilimumab: n = 205 (55,0 %) <u>Schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UE) (CTCAE Grad 3–4) (15)</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI): • Keine Angaben in Studien CA209-238 und CA184-029. Patienten mit Ereignis: • Studie CA209-238 Nivolumab: n = 108 (29,5 %), Ipilimumab: n = 225 (61,5 %)	- lokales Rezidiv - regionales Rezidiv - Fernrezidiv - Tod (vor Eintritt des Rezidivs) Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse, 48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde. *Rezidivfreies Überleben (RFS)* Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab: 25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Studie CA184-029 Placebo: n = 102 (26,4 %), Ipilimumab: n = 205 (55,0 %) Schwere UE (CTCAE Grad 5: Tod im Zusammenhang mit UE (15)) wurden nicht mitgeteilt. <u>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor.	Monate). Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. *(siehe S. 7 und 8 der TG)* **Zu: „Eingeschlossene Endpunkte** **Gesundheitsbezogene Lebensqualität“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Funktionsskalen und der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet. Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen. *(siehe S. 8 der TG)* **Zu: „Eingeschlossene Endpunkte** **Nebenwirkungen“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Nebenwirkungen</u> *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt* Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden daher werden nur ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) Aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029, werden die Ergebnisse zu den SUE und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) im Rahmen eines indirekten Vergleichs als nicht verwertbar angesehen. *Therapieabbruch aufgrund von UE* Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab (HR: 1,80 [1,05; 3,08]; p-Wert: 0,033). In der Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Studienarmen nicht erreicht. Im Ipilimumab-Arm der Studie CA184-029 beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis 17,97 Monate, im Placebo-Arm wurde diese nicht erreicht. *Immunvermittelte UE* Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den immunvermittelten UE vor. Diese werden aufgrund unzureichender Informationen zur Operationalisierung der immunvermittelten UE und aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen im

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 sowie im Placebo-Arm der Studie CA184-029 als nicht verwertbar angesehen. In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab im indirekten Vergleich gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) ein Nachteil in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Für die Endpunkte SUE, schweren UE (CTCAE Grad 3-4) und immunvermittelte UE liegen keine verwertbaren Daten vor, womit sich relevante Unsicherheiten für die Bewertung der Nebenwirkungen ergeben. *(siehe S. 9 der TG)*
IQWiG Dossier-bewertung, S. 39–41, S. 24–25, 63	**<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Der pU legt keine Daten vor, die die Übertragbarkeit von Ergebnissen zu Krankheitsstadien ohne Fernmetastasen auf Erkrankungsstadien mit Fernmetastasen belegen. Demzufolge sind nach Auffassung des IQWiG die jeweiligen Gesamtpopulationen nicht vergleichbar und für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht geeignet. Zu den jeweiligen Gesamtpopulationen legt der pU zusätzlich für den adjustierten indirekten Vergleich Auswertungen vor, in die ausschließlich Patienten in Krankheitsstadien IIIB und IIIC – also den überlappenden Krankheitsstadien – eingeschlossen wurden. Sämtliche Ergebnisse der Bewertung beziehen sich somit auf die Teilpopulation mit Krankheitsstadien IIIB und IIIC. Für diese Teilpopulation liegen aber keine Angaben zu Patientencharakteristika vor, die für die Bewertung der Ähnlichkeit zwischen den Studien notwendig gewesen wären. Aus den	**Zu: Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** **und** **Ausmaß des Zusatznutzens** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] Begründung: […] Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 ergeben sich insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Stadium-IV-Patienten und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Stadium-IIIA-Patienten vor. Vor diesem Hintergrund wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich, neben der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass zwischen den herangezogenen Teilpopulationen der jeweiligen Studien Unterschiede bestehen. Zudem bestehen Unterschiede bei der Studiendauer der herangezogenen Datenschnitte sowie der Anwendungsdauer des Brückenkomparators. Aus diesen Gründen ist für das IQWiG ein Zusatznutzen für Nivolumab in der adjuvanten Therapie im Vergleich zu der ZVT „beobachtendes Abwarten“ nicht belegt. Nach Ansicht der AkdÄ ist die Kritik des IQWIG nachvollziehbar, jedoch nicht die daraus resultierende Bewertung: In der Studie CA184-029 wird ein hoch signifikanter Überlebensvorteil für Ipilimumab gegenüber Placebo gezeigt. Die Hazard Ratios für die verschiedenen Tumorstadien sind zwar relativ heterogen, die Heterogenität ist aber noch mit einer Zufallsschwankung vereinbar. Ein Trend für eine bessere Wirksamkeit zeigt sich bei den am weitesten fortgeschrittenen Stadien (deutlich beim RFS sichtbar, aber auch beim OS). Bei einem Vergleich unter Verzicht auf das Subkollektiv im Stadium IIIA wäre der Effekt sogar größer als im Gesamtkollektiv. In der Bewertung des IQWiG wird weiterhin angeführt, dass der in der Studie gemessene Effekt auf das OS aufgrund der Verfügbarkeit von Zweitlinientherapien geringer ausfallen würde. Dies berücksichtigt jedoch nicht, dass es hier um Therapiestrategien geht, deren Ziel eine Heilung des MM ist. In diesem Kontext ist das OS als Surrogat für die Rate an Langzeitüberleben zu sehen.	primären Auswertung auf Basis der gesamten Studienpopulationen (Krankheitsstadien IIIA-C, IV), auch Sensitivitätsanalysen für die überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC vorgelegt. Mit dem Ziel, die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 zu belegen und damit die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulationen zu begründen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Subgruppenanalysen aus der Studie CA209-238 zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) vorgelegt. In den Subgruppenanalysen zeigen sich für die Endpunkte zu den Rezidiven und den unerwünschten Ereignissen keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium und vergleichbare Effektschätzer. Die nachgereichten Subgruppenanalysen werden jedoch nicht als hinreichend erachtet, um die Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs heranzuziehen. Zum einen adressieren die Subgruppenanalysen nur eine Seite des indirekten Vergleichs (Nivolumab vs. Ipilimumab) und zum anderen nur einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Schweregrade. Inwieweit das Krankheitsstadium ein möglicher Effektmodifikator im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab ist, lässt sich anhand der Subgruppenanalyen daher nicht klären. In der Konsequenz wird für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinsichtlich des rezidivfreien Langzeitüberlebens nach Immuntherapie liegen keine Daten vor, die für einen Therapieaufschub bis zur manifesten Metastasierung an Stelle einer adjuvanten Therapie sprechen. Ohne adjuvante Behandlung oder mit bisherigen adjuvanten medikamentösen Therapien kommt es jedoch bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von drei Jahren zu einem Rezidiv (3). Das für jede adjuvante Therapie bestehende Risiko einer Überbehandlung ist angesichts der Prognose moderat und akzeptabel. In der Studie CA209-238 werden Daten zur Mortalität nicht vorgelegt. Aus den Publikationen ergibt sich für Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab ein besseres RFS und eine niedrigere Toxizität. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Nivolumab mindestens so gut sein wird wie unter Ipilimumab, möglicherweise sogar besser. Hierfür spricht auch die für die adjuvante Therapie des Melanoms beschriebene Assoziation von OS und RFS (Melanomstadien II-III) (16). Zusammenfassend ergibt sich für Nivolumab in Bezug auf den Endpunkt Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“. **<u>Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Aufgrund des indirekten Vergleichs kann das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Dies gilt für den Zusatznutzen ebenso wie für den Schaden. Das Ausmaß eines Schadens lässt sich aus dem indirekten Vergleich (Brückenkomparator mit erheblicher Toxizität) nicht abschätzen.	Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. […]. *(siehe S. 6 der TG)* <u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u> In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt: Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Auch ergeben sich aus den nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer. Zwar liegen keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden. Sowohl bei Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleiche von Nivolumab mit Placebo aus anderen Studien liegen nicht vor. Die Toxizität von Nivolumab ist aber deutlich geringer als die von Ipilimumab und ist aus Sicht der AkdÄ in der zu bewertenden Indikation akzeptabel.	Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen. Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen. *(siehe S. 9 und 10 der TG)* <u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Nivolumab wurde über den Brückenkomparator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Da die von den Studien CA209-238 (Stadium IIIB/C, IV) und CA184-029 (Stadium IIIA-C) umfassten Krankheitsstadien nicht vollständig deckungsgleich sind, wurde für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		überlappenden Teilpopulationen der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Daten vor. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 als nicht verwertbar angesehen. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil gegenüber beobachtendem Abwarten aufgrund von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, welcher in seinem Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Deutliche Unsicherheiten ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen, da Aussagen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen insbesondere aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen nicht möglich

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sind. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf die weiteren vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfassten Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven deutliche Unsicherheiten bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil aufgrund des Endpunktes Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches und den Vorteilen in der Vermeidung von Rezidiven gewichtet und stellt diese nicht infrage. Für die vorliegende Bewertung liegen somit nur für die Endpunkte Rezidive, Rezidivfreies Überleben und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschter Ereignisse aussagekräftige Daten vor. In der Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ergeben sich zudem bewertungsrelevante Unsicherheiten aufgrund der Übertragung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches von Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C auf die Patienten im Stadium IIIA und IV. Insbesondere das Ausmaß des positiven Effektes von

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nivolumab auf die Endpunkte Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben ist hierbei unklar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ergeben sich relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Zu weiteren Unsicherheiten führt die unvollständige Datenlage zu den Nebenwirkungen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. *(siehe S. 10 und 11 der TG)* <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde Nivolumab über den Brückenkomparator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Aufgrund des indirekten Vergleichs mit jeweils einer Studie pro Seite liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor. Weiterhin lagen für die Studie CA209-238 zu keinem der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		verfügbaren Datenschnitte Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die finalen Analysen des Gesamtüberlebens und der Rezidive für die Studie CA209-238 stehen noch aus. Darüber hinaus liegen aufgrund der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidivfreies Überleben in der Studie CA209-238 Unsicherheiten hinsichtlich des positiven Effektes von Nivolumab gegenüber Ipilimumab in Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 % vor[6]. Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, weshalb die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird. *(siehe S. 11 der TG)*
	<u>Zusammenfassung</u> Infolge der unterschiedlichen Einbeziehung der Stadien IIIA und IV ist die methodische Aussagekraft eines Vergleichs beschränkt. Diese machen aber in beiden Studien nur etwa 20 % der Gesamtkollektive aus, sodass nach Auffassung der AkdÄ eine aussagekräftige Auswertung der Stadien IIIB und IIIC möglich gewesen wäre. Warum dies nicht erfolgte, lässt sich anhand der vorgelegten Daten nicht nachvollziehen. Unklar bleibt zudem, warum keine vergleichenden Toxizitätsdaten eingereicht wurden. Die als Brückenkomparator für Patienten im Stadium III heranzuziehende Studie CA184-029 zeigte – bei allerdings	

[6] Assessment report OPDIVO. European Medicines Agency; 28. Juni 2018

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erheblicher Toxizität – bereits für Ipilimumab gegenüber Placebo einen Vorteil im OS nach fünf Jahren von 11 % und einen RFS-Vorteil von 10,5 %. Der Vergleich von Nivolumab gegenüber Ipilimumab in der Studie CA209-238 ergab im Gesamtkollektiv bei noch kurzer Nachbeobachtung für Nivolumab einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des Endpunktes RFS bei deutlich geringerer, wenn auch nicht unerheblicher Toxizität. Das Ausmaß des berichteten Unterschieds im OS in der Studie CA184-029 verbunden mit dem Ausmaß des Unterschieds im RFS und der geringeren Toxizität erhöht zudem die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens, auch wenn dieser derzeit nicht quantifizierbar ist.	
	Fazit Aus Sicht der AkdÄ liegt für Nivolumab im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.	**Zu: „Fazit“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet: Für Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor. *(siehe S. 5 der TG)*

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Melanoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_l_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf (letzter Zugriff: 10. Dezember 2018). AWMF-Register-Nummer: 32/024OL. Langversion 3.1, Stand: Juli 2018.

2. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Kapitel 2: Epidemiologie von Krebserkrankungen: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf;jsessionid=316B9FEE1259A440286F139AA6662428.2_cid298?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 28. September 2018). Berlin, Stand: November 2016.

3. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al.: Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010; 28: 3042-3047.

4. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N et al.: Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v126-132.

5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1345-1356.

6. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S et al.: Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 6: CD008955.

7. European Medicines Agency (EMA): Mekinist® - Trametinib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/mekinist-h-c-2643-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 20. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/WS1274; EMA/550929/2019. London, 26. Juli 2018.

8. European Medicines Agency (EMA): Tafinlar® - Dabrafenib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 20. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/WS1274; EMA/550929/2019. London, 26. Juli 2018.

9. Tafinlar®: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h865.htm. Letzter Zugriff: 20. Dezember 2018.

10. Mekinist®: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h931.htm. Letzter Zugriff: 20. Dezember 2018.

11. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D et al.: Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus rametinib in patients withrResected BRAF V600-mutant stage III melanoma. J Clin Oncol 2018; 36: 3441–3449.

12. Schuchter LM: Adjuvant melanoma therapy - head-spinning progress. N Engl J Med 2017; 377: 1888-1890.

13. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.: Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1813-1823.

14. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al.: Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. N Engl J Med 2016; 375: 1845-1855.

15. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Krebsregister Baden-Württemberg: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse – Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 4.0, 27. Mai 2016.

16. Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P et al.: Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy. J Natl Cancer Inst 2018; 110: 87-96.

5.10 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	22.12.2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms (2018-09-01-D-386)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft nimmt im Folgenden zur IQWiG-Bewertung von Nivolumab (OPDIVO®) in der adjuvanten Behandlung des Melanoms vom 29.11.2018 Stellung. Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt auch in Deutschland weiterhin an. Trotz verstärkter Früherkennungsbemühungen ist die altersstandardisierte Mortalität bislang nicht gesunken. Demographisch bedingt ist in absoluten Zahlen ein steigendes Aufkommen fortgeschritten metastasierter Patienten zu erwarten.[1] Im fernmetastasierten Stadium betrug die durchschnittliche Überlebenszeit von Melanompatienten bis vor einigen Jahren lediglich sechs Monate im Median bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von nur 25 Prozent. Damit gehört das metastasierte Melanom zu den sehr aggressiv verlaufenden Tumorerkrankungen.[2] Mit der Zulassung von Ipilimumab (CTLA-4-Antikörper) und den anti-PD1-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab als Immun-Checkpoint-Inhibitoren konnte in den letzten Jahren eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht werden.[3] Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zum Wirkstoff Ipilimumab konnte zeigen, dass sich nach drei Jahren ein Plateau der Überlebenskurve manifestiert.[4, 5] Mit der Weiterentwicklung der Immun-Checkpoint-Blockade hin zur PD-1- bzw. PD-1-Liganden-Inhibition haben sich die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nochmals wesentlich verbessert. Für Patienten mit metastasiertem BRAF-mutiertem Melanom konnte das Überleben darüber hinaus durch den Einsatz zielgerichteter Therapien (kombinierte Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren) verlängert werden. Nivolumab und Ipilimumab sind in der jeweiligen Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms bereits länger	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugelassen, seit 2016 auch die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab. Trotz bestehender Erfolge verstirbt ein Großteil der Patienten mit einem fernmetastasierten Melanom immer noch an der Erkrankung. Daher ergibt sich für Patienten mit erkennbar hohem Risiko einer Fernmetastasierung auch heute noch die Frage nach einer effektiven prophylaktischen (adjuvanten) Therapie. Bis vor kurzem war die einzige zugelassene adjuvante Therapie für Patienten mit hohem Rezidivrisiko die Behandlung mit Interferon alpha (IFNa). Interferon führt relativ unspezifisch zur einer Aktivierung des Immunsystems, damit potentiell zu Verstärkung einer tumorspezifischen Immunität und damit der Kontrolle oder Eliminierung okkulter Tumorzellen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Unter den verschiedenen verfügbaren Therapieschemata (Hochdosistherapie, niedrig dosierte subkutane IFN-Therapie) konnte sich nach einer Vielzahl von Studien keine eindeutige Beziehung zwischen Dosis oder Dauer der Therapie und ihrer Wirksamkeit erweisen. Aus verschiedenen Metaanalysen läßt sich ableiten, dass die relative Risikoreduktion für das Auftreten eines Rezidives zwischen 10 und 20 Prozent liegt (Hazard-Ratio grob zwischen 0,8 und 0.9).[6] Die Abwägung zwischen Nutzen einer Interferonbehandlung und deren Nebenwirkungen führte zu einem letztlich nur begrenztem Einsatz dieser Therapie in der adjuvanten Situation.[7] 2018 erfolgte die Zulassung von Nivolumab für Patienten mit lokoregionär oder fernmetastasiertem Melanom nach vollständiger chirurgischer Resektion in Europa.	

Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms In einer 2016 publizierten Phase-III-Studie (EORTC-18071 bzw. BMS CA184-029) zum Einsatz des CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab konnte eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit vollständig resezierten lokoregionären Lymphknotenmetstasen eines malignen Melanoms (Stadium III) gezeigt werden.[8] Die Rezidivrate nach 5 Jahren lag bei unbehandelten Kontrollen bei 70 Prozent, bei Ipilimumab-Behandelten bei 59 Prozent (Hazard-Ratio 0,76; 95%-CI 0,64-0,89). Das HR für das Gesamtüberleben war entsprechend (HR=0,72; 95%-CI 0,58-0,88), womit Ipilimumab prinzipiell eine erfolgreiche Therapieoption für Melanompatienten mit hohem Rezidivrisiko darstellt. Die Therapie ist jedoch nebenwirkungsreich, zumal das eingesetzte Schema in der 18071-Studie deutlich intensiver ist als die zugelassene palliative Therapie mit Ipilimumab in der metastasierten Situation. Statt der 3mg/kg-Dosierung kamen 10mg/kg zum Einsatz und der Einleitungsphase mit 4 Infusionen alle 3 Wochen folgte eine vierteljährliche Erhaltungsphase für insgesamt drei Jahre Behandlungsdauer. Unter Ipilimumab in der EORTC-18071 hatten mehr als 50 Prozent der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4), viele (45%) therapiebedingt. Die Nebenwirkungen waren insgesamt überwiegend immunvermittelt und teils fatal (5 Todesfälle bei 471 Behandelten). Insgesamt führten Nebenwirkungen (alle Grade) bei 48 Prozent der Behandelten zum Therapieabbruch. Während Ipilimumab von der FDA in den USA als adjuvante Therapie des Melanoms zugelassen ist, kam es in Europa nicht zu einem formalen Zulassungsverfahren. Der erfolgreiche Einsatz von PD-1-Antikörpern beim metastasierten Melanom war Grundlage für deren Einsatz in Studien zur adjuvanten Therapie. Nivolumab wurde in der BMS-CA209-238 Phase-III-Studie (Checkmate 238) gegenüber Ipilimumab geprüft.[9] Nach einem Jahr hatten knapp 40 Prozent der Patienten unter Ipilimumab ein Rezidiv erlitten, unter Nivolumab lediglich knapp 30 Prozent der Patienten. Dies entsprach einer signifikanten Hazard-Ratio von 0,65 (95%-CI 0,51-0,83). Wie aus der palliativen Situation gut bekannt, waren die Nebenwirkungen unter Nivolumab überwiegend immunvermittelt, aber deutlich geringer ausgeprägt als unter Ipilimumab (14% Grad 3/4 versus 46% unter Ipi). Kürzlich veröffentlichte Daten zum Einsatz eines weiteren PD1-Antikörpers Pembrolizumab in der adjuvanten Situation bei Hochrisiko-Melanomen zeigte im Vergleich konsistente	

Ergebnisse.[10] Patienten (n=1.019) mit Melanom im vollständig resezierten Stadium III erhielten für ein Jahr Pembrolizumab alle drei Wochen oder Placebo. Nach einem Jahr betrug die Rezidivrate bei Unbehandelten 39 Prozent gegenüber 25 Prozent unter Pembrolizumab. Die Hazard-Ratio betrug 0,57 (98,4%CI 0,43-0,74). Die Verträglichkeit von Pembrolizumab war vergleichbar mit der Verträglichkeit in der palliativen Situation und sehr ähnlich der von Nivolumab. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse wareen überwiegend immunvermittelt (knapp 15% Grad 3/4 Nebenwirkungen) und in 13,8 Prozent Grund für einen Therapieabbruch. Beide PD1-Antikörper Therapien sind zwischenzeitlich zur Behandlung in Europa bzw. Deutschland zugelassen und Gegenstand einer Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Melanom. Zu erwähnen ist, dass für Patienten mit einem BRAF-V600 mutierten Melanom im vollständig resezierten Stadium III mit Dabrafenib/Trametinib eine weitere Neuzulassung in der adjuvanten Situation zur Verfügung steht. Auch hier findet sich in der Phase-III Combi-AD-Studie mit einer Hazard-Ratio von 0,47 (95% CI: 0,39–0,58) eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens.[11] In der Übersicht ergeben sich folgende Kenndaten für die neu zugelassenen adjuvantenTherapien des Melanoms:	

	CM238		COMBI-AD		KN054	
Patient Population	Completely resected stage IIIB / C or IV melanoma		Completely resected, BRAF V600E/K - positive stage IIIA / B / C melanoma		Completely resected stage IIIA / B / C melanoma	
Therapie	Nivo	Ipi	Dab/Tram	Placebo	Pembro	Placebo
N	453	453	438	432	514	505
RFS HR	0.65 (97.56% CI:0.51-0.83), P<0.0001		0.47 (95% CI: 0.39–0.58), P<0.001		0.57 (98.4% CI: 0.43–0.74), P<0.001	
12-m RFS Rate, %	71	61	88	56	75	61
18-m RFS Rate, %	66	53	N/A	N/A	71	53
36-m OS Rate, %	N/A	N/A	86	77	N/A	N/A
Grad 3-5 ADR,%	14	46	31	5	15	3
Abbruch wg AE, %	10	43	26	3	14	2

Es zeigt sich ein der Tendenz eine ähnliche Größenordnung der Risikoreduktion mit einer Hazard-Ratio um 0,5 für die genannten Schemata, wenn man berücksichtigt, dass der Vergleichsarm in der Checkmate-238 mit Ipilimumab eine im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen bereits mit einer Hazard-Ratio von 0,76 signifikant wirksame Behandlung darstellt.

Ein formaler Vergleich der Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber Plazebo liegt nicht vor, allerdings kommt der im Dossier von der Firma BMS vorgelegte indirekte Vergleich zu einer geschätzten Hazard-Ratio (HR 0,53 95% CI 0,41-0,68) in ähnlicher Größenordnung wie für Pembrolizumab.

Damit liegen aktueller mehrere Therapieoptionen vor, die für Patienten mit Hochrisikomelanomen eine erhebliche Verbesserung der Prognose bedeuten.

Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab bei Patienten mit Melanom mit hohem Rezidivrisiko folgende Punkte adressieren: 1. die adjuvante Therapie mit Nivolumab bringt einen erheblichen Prognosevorteil für Melanompatienten mit hohem Rezidivrisiko. 2. das Ausmaß des Prognosevorteils wird durch die indirekte Betrachtung der Ergebnisse der adjuvanten Therapie mit Ipilimumab plausibel abgeschätzt und belegt. 3. Potentielle Nebenwirkungen der Therapie stellen in der Abwägung einen vertretbaren Nachteil für betroffene Patienten dar, insbesondere da lebensbedrohliche Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende bleibende Schäden selten sind. In seiner Bewertung schränkt das IQWiG die Gültigkeit des indirekten Vergleichs von Nivolumab zu Nichtbehandlung soweit ein, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen wird. Hierzu nimmt die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie wie folgt Stellung.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
S.8 S.9 Tab.3	Das IQWiG formuliert in der Dossierbewertung zusammenfassend: *Der im Dossier vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist grundsätzlich geeignet für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten. Für keinen der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte liegen jedoch ausreichende bzw. verwertbare Daten vor.* sowie in der Nutzenbewertung: ***Zusatznutzen nicht beleget*** Angesichts der o.g. Studiendaten, der guten Vergleichbarkeit der Populationen, die auch das IQWiG -zumindest in der "Kernpopulation"- anerkent, sowie der Angemessenheit des klinischen Endpunktes ist diese Einschätzung nicht nachvollziehbar. Auch wenn die quantitative Berechnung der Hazard-Ratio durch die vom IQWiG adressierten Kritikpunkte einem gewissen Verzerrungspotential unterliegen mag, ist das grundsätzliche Ausmaß der Prognoseverbesserung (Nivolumab gegenüber Ipilimumab und dieses wiederum gegenüber Plazebo) so stark, dass ein einem erheblichen Prognosevorteil kein vernünftiger Zweifel besteht.	**Zu: IQWiG Einschätzung nicht nachvollziehbar** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
	Auch der Vergleich zur Keynote-54-Studie (Pembrolizumab) legt dies nahe, da aus allen Studien zum Melanom mit PD1-Antikörpern klar ist, dass kein wesentlicher Unterschied in der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Nivolumab und Pembrolizumab besteht. **Vorgeschlagene Änderung:** Wir schlagen vor dem Hintergrund der dargestellten Studiendaten eine Bewertung als **Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen** vor	Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Nivolumab wurde über den Brückenkomparator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Da die von den Studien CA209-238 (Stadium IIIB/C, IV) und CA184-029 (Stadium IIIA-C) umfassten Krankheitsstadien nicht vollständig deckungsgleich sind, wurde für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Daten vor. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und

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)
		gesundheitsbezogener Lebensqualität werden aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 als nicht verwertbar angesehen. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil gegenüber beobachtendem Abwarten aufgrund von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, welcher in seinem Ausmaß als gering eingeschätzt wird. Deutliche Unsicherheiten ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen, da Aussagen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen insbesondere aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensierungen nicht möglich sind. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf die weiteren vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfassten Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
		Effekten hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven deutliche Unsicherheiten bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil aufgrund des Endpunktes Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches und den Vorteilen in der Vermeidung von Rezidiven gewichtet und stellt diese nicht infrage. Für die vorliegende Bewertung liegen somit nur für die Endpunkte Rezidive, Rezidivfreies Überleben und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschter Ereignisse aussagekräftige Daten vor. In der Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ergeben sich zudem bewertungsrelevante Unsicherheiten aufgrund der Übertragung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches von Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C auf die Patienten im Stadium IIIA und IV. Insbesondere das Ausmaß des positiven Effektes von Nivolumab auf die Endpunkte Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben ist hierbei unklar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ergeben sich relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Zu weiteren Unsicherheiten führt die unvollständige Datenlage zu den Nebenwirkungen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der

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)
		Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. *(siehe S. 10 und 11 der TG)* <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde Nivolumab über den Brückenkomparator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Aufgrund des indirekten Vergleichs mit jeweils einer Studie pro Seite liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor. Weiterhin lagen für die Studie CA209-238 zu keinem der verfügbaren Datenschnitte Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die finalen Analysen des Gesamtüberlebens und der Rezidive für die Studie CA209-238 stehen noch aus. Darüber hinaus liegen aufgrund der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidivfreies Überleben in der Studie CA209-238 Unsicherheiten hinsichtlich des positiven Effektes von Nivolumab gegenüber

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
		Ipilimumab in Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 % vor[7]. Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, weshalb die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird. *(siehe S. 11 der TG)*
S.24	Das IQWiG bemängelt die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulation in EORTC-18071 und Checkmate-238 insofern, dass nur letztere Patienten im Stadium IV eingeschlossen hat, während sie keine Patienten im Stadium IIIA umfasste. *"Insbesondere wird das Fehlen von Daten zum Krankheitsstadium IV, also zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen in der Studie 029 kritisch gesehen, da damit für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen vorliegen. Der pU legt auch keine Daten vor, die die Übertragbarkeit von Ergebnissen von Krankheitsstadien ohne Fernmetastasen auf fernmetastasierte Erkrankungsstadien belegen. Daher sind die jeweiligen Gesamtpopulationen nicht vergleichbar und für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht geeignet."*	**Zu: Unterschiedliche Zusammensetzung der Studien-population in EORTC-18071 und Checkmate-238** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich heran. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-238 mit Nivolumab (vs. Ipilimumab) und die Studie CA184-029 mit Placebo (vs. Ipilimumab) ein. […] Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029

[7] Assessment report OPDIVO. European Medicines Agency; 28. Juni 2018

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
	Die Sensitivitätsanalysen beider Studien zeigen ein im wesentlichen homogenes Bild für die Wirksamkeit beider Therapien in den verschiedenen Substadien. Wesentlich für die Beurteilung des Zusatznutzen in den Substadien ist auch die Tatsache, dass die aktuell in klinischen Einsatz befindliche TNM-Version keine klare Zuordnung der Studienpopulationen mehr erlaubt. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Wir schlagen eine Bewertung mit Bezug auf die gesamte Studienpopulation vor.	ergeben sich insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Stadium-IV-Patienten und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Stadium-IIIA-Patienten vor. Vor diesem Hintergrund wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich, neben der primären Auswertung auf Basis der gesamten Studienpopulationen (Krankheitsstadien IIIA-C, IV), auch Sensitivitätsanalysen für die überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC vorgelegt. Mit dem Ziel, die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 zu belegen und damit die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die Gesamtpopulationen zu begründen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Subgruppenanalysen aus der Studie CA209-238 zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) vorgelegt. In den Subgruppenanalysen zeigen sich für die Endpunkte zu den Rezidiven und den unerwünschten Ereignissen keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium und vergleichbare Effektschätzer. Die nachgereichten Subgruppenanalysen werden jedoch nicht als hinreichend erachtet, um die Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs heranzuziehen. Zum einen adressieren die

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
		Subgruppenanalysen nur eine Seite des indirekten Vergleichs (Nivolumab vs. Ipilimumab) und zum anderen nur einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Schweregrade. Inwieweit das Krankheitsstadium ein möglicher Effektmodifikator im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab ist, lässt sich anhand der Subgruppenanalyen daher nicht klären. In der Konsequenz wird für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. […]. *(siehe S. 5 und 6 der TG)* <u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u> In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt: Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Auch ergeben sich aus den nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
		Zwar liegen keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden. Sowohl bei Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen. Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen. *(siehe S. 9 und 10 der TG)* <u>Gesamtbewertung</u> […] Da die von den Studien CA209-238 (Stadium IIIB/C, IV) und

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
		CA184-029 (Stadium IIIA-C) umfassten Krankheitsstadien nicht vollständig deckungsgleich sind, wurde für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen. […] Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf die weiteren vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfassten Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen. *(siehe S. 10 der TG)*
S.7	Das IQWiG bemängelt die Operationalisierung des primären Endpunktes Rezidiv bzw. rezidivfreies Überleben: *"Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt, der folgende Komponenten umfasst: lokale, regionale sowie Fern-Rezidive bzw. Metastasen und Tod wegen jeglicher Ursache. Auch in den ergänzend dargestellten Endpunkt RFS gehen die gleichen Komponenten ein. In der Studie 238 wurden zusätzlich neue primäre Melanome als Rezidiv gewertet.*	**Zu: „Das IQWiG bemängelt die Operationalisierung des primären Endpunktes Rezidiv bzw. rezidivfreies Überleben:“** 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens […] <u>Morbidität</u> *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
	Die in den kombinierten Endpunkt eingehenden Komponenten haben für die Patientinnen und Patienten deutlich unterschiedliche Bedeutungen. Aus diesem Grund sind Informationen über die Einzelkomponenten für die Interpretation der Ergebnisse des kombinierten Endpunkts notwendig. Für die Bewertung liegen jedoch ausschließlich Ergebnisse des kombinierten Endpunkts vor, nicht jedoch zu den einzelnen Komponenten. Ohne diese Angaben für die herangezogene Teilpopulation sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht interpretierbar." Es handelt sich um einen allgemein akzeptierten Endpunkt. Der Kritikpunkt ist nur theoretisch nachvollziehbar. Dass die Komponenten des Endpunktes für Patienten eine unterschiedliche Bedeutung haben sollen wird nicht näher begründet. Es mag zwar einen Unterschied darstellen ob ein Rezidiv mit lokoregionären oder Fernmetastasen oder beidem einhergeht. Als Ausdruck des Fortschreitens der Erkrankung sind sie allesamt für Patienten unerwünschte Folgen ihrer Erkrankung. Die übrigen Komponenten (Todesfälle ohne vorangehendes Rezidiv, neue primäre Melanome) sind ebenfalls patientenrelevant, allein quantitativ aber nicht ausschlaggebend. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Wir schlagen vor die Bewertung des Endpunktes Rezidiv bzw. rezidivfreies Überleben wie im Dossier angegeben zu akzeptieren.	Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Stellungnahmeverfahren weitere Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS zu den Datenschnitten von 14. Dezember 2017 (CA209-238) und 17. Dezember 2013 (CA184-029) vorgelegt. Diese kennzeichnen sich durch Angaben zu den Ergebnissen der Einzelkomponenten der Endpunkte Rezidive und RFS, hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern sowie die gleiche Operationalisierung der Endpunkte in den Studien CA209-238 und CA184-029. Für die Endpunkte Rezidive und RFS werden für die vorliegende Bewertung daher die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen herangezogen. Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:

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)
		- lokales Rezidiv - regionales Rezidiv - Fernrezidiv - Tod (vor Eintritt des Rezidivs) Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo (Relatives Risiko: 0,60 [0,48; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Dem liegen 133 Ereignisse (36,1 %) im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 (Ipilimumab: 177 Ereignisse, 48,4 %) und 258 Ereignisse (66,5 %) im Placebo-Arm der Studie CA184-029 (Ipilimumab: 200 Ereignisse, 53,1 %) zugrunde. *Rezidivfreies Überleben (RFS)* Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: < 0,001). Im Nivolumab-Arm der

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
		Studie CA209-238 wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht (Ipilimumab: 25,53 Monate). Im Placebo-Arm der Studie CA184-029 beträgt diese 11,30 Monate (Ipilimumab: 18,89 Monate). Die Auswertungen zu den Endpunkten Rezidive und RFS der Studie CA209-238 basieren auf der Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am höchsten. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-238 betrug mit Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 jedoch lediglich 25 Monate. Damit ergeben sich für die Endpunkte Rezidive und RFS Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. Insgesamt zeigt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. *(siehe S. 7 und 8 der TG)* […] <u>Gesamtbewertung</u> […] In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
		hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreien Überleben ergeben sich allerdings relevante Unsicherheiten aufgrund einer kurzen Beobachtungsdauer. […]. *(siehe S. 10 der TG)*

Literaturverzeichnis

1. Katalinic, A., N. Eisemann, and A. Waldmann, *Hautkrebsscreening in Deutschland.* Deutsches Ärzteblatt, 2015. 112(38): p. 629-34.
2. Korn, E.L., et al., *Meta-analysis of phase II* cooperative *group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials.* Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(4): p. 527-34.
3. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.* New England Journal of Medicine, 2010. 363(8): p. 711-23.
4. Schadendorf, D., et al., *Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma.* Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(17): p. 1889-94.
5. McDermott, D., et al., *Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma.* Cancer Treatment Reviews, 2014. 40(9): p. 1056-64.
6. Mocellin, S., et al., *Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis.* Journal of the National Cancer Institute, 2010. 102(7): p. 493-501.
7. Harries, M., et al., *Treatment patterns and outcomes of Stage IIIB/IIIC melanoma in France, Germany and the UK: A retrospective and prospective observational study (MELABIS).* International Journal of Clinical Practice, 2017. 71(5).
8. Eggermont, A.M., et al., *Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy.* New England Journal of Medicine, 2016. 375(19): p. 1845-1855.
9. Weber, J., et al., *Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma.* New England Journal of Medicine, 2017. 377(19): p. 1824-1835.
10. Eggermont, A.M.M., et al., *Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma.* New England Journal of Medicine, 2018. 378(19): p. 1789-1801.
11. Long, G.V., et al., *Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma.* New England Journal of Medicine, 2017.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Nivolumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Januar 2019
von 13.00 Uhr bis 14.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Glockner
Frau Dr. Kupas
Herr Neugebauer
Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dörfer
Herr Wiefarn

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

Frau Dr. Fuchs
Herr Dr. Stemmer

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Herr Lorenz
Herr Voltzenlugel

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

Frau Hofmann
Herr Schellenburg

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Schadendorf
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):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses in neuen Räumlichkeiten, die noch ein bisschen gewöhnungsbedürftig sind. Wir können Sie kaum sehen; deshalb ist es ganz wichtig, dass Sie nachher Ihren Namen nennen. Herzlich willkommen und frohes neues Jahr Ihnen allen!

Wir sind hier zur Anhörung Nivolumab, jetzt für ein neues Anwendungsgebiet, zur adjuvanten Behandlung des Melanoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November 2018, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, zum anderen die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die AkdÄ, die DGHO, Roche Pharma, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma, Medac, Pierre Fabre GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Bristol müssten Herr Neugebauer, Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Glockner und Herr Nouvertné da sein – jawohl. Für die ADO müsste Herr Professor Dr. Schadendorf da sein – jawohl. Herr Professor Dr. Weichenthal ist entschuldigt. Für die AkdÄ sind Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn da – ja. Dann ist für die DGHO Herr Professor Wörmann immer noch da, dann Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann für Medac, weiter für MSD Herr Dörfer und Herr Wiefarn – jawohl –, dann Frau Dr. Fuchs sowie Herr Dr. Stemmer für Novartis – ja. Herr Voltzenlugel und Herr Lorenz für Pierre Fabre sind entschuldigt. Ferner müssten für Roche Frau Hofmann und Herr Schellenburg da sein – jawohl – und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa. Damit sind alle Anwesenden begrüßt.

Geschäftsleitender Hinweis, weil wir so weit auseinander sitzen: Bitte benutzen Sie unbedingt das Mikrofon und ziehen Sie es auch relativ nah an sich heran, weil es hier noch ein bisschen hallt, und nennen Sie bitte jeweils Ihren Namen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zur Einleitung erteile, erwähne ich zwei Dinge, die ich nachher auch mit den Klinikern erörtern möchte. Die erste Frage – vielleicht kann Herr Neugebauer darauf auch schon ein Stück weit in seiner einleitenden Stellungnahme eingehen – betrifft den Stellenwert von Interferon alpha gegenüber beobachtendem Abwarten in der Therapie von Patienten im Stadium III im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die zweite Frage lautet: Inwieweit stellt im Zusammenhang mit der Beurteilung der Rezidive auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, das heißt die Ereigniszeitanalyse, neben der Rezidivrate ein Kriterium einer sinnvollen weiteren bzw. geeigneteren Auswertung dar? Darauf ist in einzelnen Stellungnahmen hingewiesen worden. Darüber sollten wir auf alle Fälle sprechen. – Wer beginnt? – Herr Neugebauer, bitte schön.

Herr Neugebauer (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es hallt hier ein bisschen. – Ich gehe noch ein bisschen weiter weg. Da ist so ein Rückstau von dem Mikro. Ich hoffe, Sie können mich verstehen.

Auf die erste Frage werde ich kurz eingehen; aber wir werden natürlich in der Diskussion auf diese Fragestellung noch tiefer eingehen. Wir werden dann, so denke ich, hoffentlich Ihre Fragen zu den beiden Punkten, die Sie angesprochen haben, hier mit beantworten. Erst

einmal vielen Dank für die Begrüßung und für die Möglichkeit, dass wir heute hier Stellung beziehen und mit Ihnen in den Austausch treten können.

Bevor ich kurz auf die aus meiner Sicht wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute gemeinsam mit mir Ihre Fragen beantworten und Ihnen weitere Informationen zur adjuvanten Melanomtherapie geben werden. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Kupas, die Sie aus verschiedenen anderen Anhörungen bereits kennen und die Ihre Fragen zu Biostatistik und Methodik beantworten wird. Daneben sitzt Frau Dr. Glockner, die die medizinischen Fragen beantworten wird, und hier an dieser Stelle ganz rechts außen sitzt Herr Nouvertné, der für das Dossier verantwortlich ist.

Erlauben Sie mir nun kurz einige Anmerkungen zur Anwendung von Nivolumab in dieser Indikation. Meine Damen und Herren, in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms konnten in den vergangenen Jahren unter anderem durch die Einführung von Ipilimumab und Nivolumab große Erfolge verzeichnet werden. Aber dennoch versterben leider immer noch einige oder viele Patienten an dieser Erkrankung. Daher besteht der dringende Bedarf an effizienten Therapien für Patienten, bei denen nach vollständiger Entfernung des Tumors ein hohes Rezidivrisiko besteht. Das korrespondiert gerade zu der Fragestellung von Ihnen, Herr Professor Hecken. Lange Jahre stand nur Interferon für die adjuvante Behandlung zur Verfügung. Deren Ergebnis war nicht immer überzeugend. Die Behandlung wurde zumeist schlecht vertragen. Von daher teilen wir die Festsetzung von beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA.

Mit Nivolumab steht jetzt in der Indikation eine Therapie zur Verfügung, die bereits die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, wie wir meinen, revolutioniert hat. Aufgrund der guten Studienergebnisse hat die Therapie bereits in kurzer Zeit Eingang in die klinische Routine gefunden, und die Patienten profitieren von der Chance auf Vermeidung eines Wiederauftretens der Erkrankung.

Aber nun zum Kern der Nutzenbewertung. Worum geht es uns heute hier? Zum einen möchte ich erwähnen: Wir begrüßen, dass das IQWiG mit uns übereinstimmt und den eingereichten indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode für die Nutzenbewertung für geeignet hält. Jedenfalls stimmen wir darin überein, dass wir beide hier relevanten Studien grundsätzlich für den indirekten Vergleich als geeignet erachten. Das IQWiG sieht allerdings – das muss man noch einmal unterstreichen; Sie hatten es vorhin kurz erwähnt – RFS als rezidivfreies Überleben nicht als patientenrelevanten Endpunkt an, sondern akzeptiert nur die darin enthaltenen Ereignisse wie lokale, regionale und Fernrezidive und Tod. Salopp gesagt, sei es egal, zu welchem Zeitpunkt die Rezidive auftreten; das kann man daraus schließen. Das sehen wir etwas anders. Wir haben den indirekten Vergleich ergänzend, aber auch für die Anzahl der Rezidive ohne den zeitlichen Aspekt durchgeführt, und die Ergebnisse sind denen für RFS sehr ähnlich, meine Damen und Herren.

Aus unserer Sicht bleibt jedoch RFS der geeignete Parameter, da darin die für die betroffenen Patientinnen und Patienten relevanten Aspekte zusammengeführt werden. Das sieht übrigens auch die EMA so. Auch Sie als G-BA haben bislang RFS, was uns sehr gefreut hat, als patientenrelevant akzeptiert, zuletzt in dem Fall Pertuzumab. Wenn wir uns das jetzt weiter anschauen, so empfiehlt das IQWiG, für die beiden Studien 029 und 238 Datenschnitte mit ähnlicher Beobachtungsdauer für den indirekten Vergleich zu berücksichtigen. Wir haben diese Analysen – das möchte ich unterstreichen – mit dem 23-

bzw. 24-Monatsdatenschnitt der beiden Studien mit unserer Stellungnahme eingereicht. Die Ergebnisse bestätigen die bereits mit dem Dossier eingereichten Daten. Die Resultate des indirekten Vergleichs sind aus unserer Sicht somit als robust anzusehen. Aus Sicht des IQWiG eignen sich die Gesamtpopulationen der beiden Studien nicht für den indirekten Vergleich; vielmehr sieht es die überlappende Population mit Stadium-IIIB- und -IIIC-Erkrankungen als relevant an.

Festzustellen ist, dass die Überlappung der Studienpopulation über 80 Prozent beträgt. Dies muss man meines Erachtens noch einmal separat sehen. In den Analysen der Studiendaten hat sich gezeigt, dass das Stadium kein Effektmodifikator ist. Patienten im Stadium IIIA und im Stadium IV profitieren ebenfalls. Daher ist aus unserer Sicht die Gesamtpopulation für die Analyse relevant. Für die Patienten im Stadium IV, welches gegenüber der Erkrankung im Stadium III ein höheres Rezidivrisiko aufweist, steht Nivolumab als einzige zugelassene Therapieoption derzeit in der Adjuvanz zur Verfügung. Das möchten wir in diesem Zusammenhang bei dieser Anhörung noch erwähnen.

Ich fasse zusammen, meine Damen und Herren: Mit Nivolumab steht eine adjuvante Melanomtherapie zur Verfügung, die im direkten Vergleich gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz Ipilimumab eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens gezeigt hat. Im indirekten Vergleich mit beobachtendem Abwarten zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Die Sensitivitätsanalysen im unterschiedlichen Datenschnitt und den Endpunkten bestätigen die robusten herausragenden Ergebnisse, wie wir meinen.

Wie man es auch dreht und wendet, meine Damen und Herren: Die Analysen zeigen vergleichbare und reproduzierbare Resultate. Aus unserer Sicht besteht daher ein beträchtlicher Zusatznutzen. Wir freuen uns jetzt natürlich, mit Ihnen diejenigen Fragen zu diskutieren, die das Eingangsstatement aufgeworfen hat, aber auch das, was wir nachgereicht haben, und Ihnen hoffentlich darauf die richtigen oder aus Ihrer Sicht zufriedenstellende Antworten geben zu können. – Vielen Dank für die Zeit, die Sie uns für dieses Eröffnungsstatement eingeräumt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neugebauer. – Dann schaue ich in die Runde. – Herr Vervölgyi bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte zu Beginn auf zwei Punkte eingehen. Das eine, was Sie angesprochen haben, Herr Neugebauer, war die Wahl der Population aus den Studien. Sie hatten in Ihrem Dossier und im indirekten Vergleich, den Sie vorgelegt haben, die Gesamtpopulation herangezogen. Wir hatten beschrieben, dass dies aus unserer Sicht nicht adäquat ist. Sie hatten jetzt in der Stellungnahme noch Subgruppenanalysen aus der Studie 29 nachgereicht, weil da die Patienten eingegangen sind, die nach Stadium IV endoreseziert waren, und sehen keine Effektmodifikation. Aus unserer Sicht ist es eigentlich immer noch nicht so, dass man sagen kann, man könne die kompletten Populationen heranziehen, weil die Patienten mit Stadium IV in der anderen Studie schlichtweg nicht untersucht worden sind. Dann helfen in diesem Sinne auch keine Subgruppenanalysen, weil man sie natürlich genauso auch für die andere Studie bräuchte, um zu sagen, da bestehe keine Effektmodifikation.

Aus unserer Sicht ist es immer noch so, dass die Teilpopulationen herangezogen werden müssen. Wir müssen einfach bedenken, wo wir hier sind. Wir sind nicht in der direkt vergleichenden Studie, sondern in einem indirekten Vergleich mit jeweils einer Studie auf

beiden Seiten. Das ist erst einmal eine unsichere Datenlage. Zwei der drei grundlegenden Annahmen des indirekten Vergleichs – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – sind nicht überprüfbar, nämlich weder die Homogenität noch die Konsistenz, weil wir einfach jeweils nur eine Studie haben, keine direkt vergleichende Evidenz. Vor diesem Hintergrund geht es eben darum, möglichst ähnliche Populationen zu betrachten, um dieser Unsicherheit irgendwie gerecht zu werden und eine möglichst ähnliche Situation zu schaffen, um den indirekten Vergleich interpretierbar zu machen. – Das ist das Erste.

Das Zweite, was ich noch anmerken wollte, ist Folgendes: Sie hatten ja Daten zu dem Endpunkt Rezidive nachgereicht. Eine Kritik, eigentlich unsere Hauptkritik, war, dass keine Angaben zu den einzelnen Komponenten für den kombinierten Endpunkt Rezidive vorlagen. Sie haben jetzt Daten zur Zeit bis zum Rezidiv nachgereicht und gesagt, das sei konsistent, das Ergebnis sei eigentlich das gleiche. Vielleicht lag da ein Missverständnis vor. Es ging nicht darum zu sagen, der Tod ist erst mal nicht relevant, sondern es ging darum, um den Endpunkt zu interpretieren, zu sehen, mit welchem Ereignis wie viele Patienten in die Auswertung eingehen. Dafür sind die drei Stufen Lokalrezidiv, Fernmetastase und Tod natürlich relevant, und dafür ist es auch wichtig zu wissen, wie viele es denn jeweils sind, um einfach einschätzen zu können, was da passiert, was vor allen Dingen in den beiden Studien passiert, was da unterschiedlich ist usw. Das war der Grund, warum wir das in der Dossierbewertung kritisiert hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Kupas bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Vielleicht zuerst einmal zu den Populationen: Sie haben völlig Recht, wir haben in der 29er-Studie für den Placebo-Arm keine Stadium-IV-Patienten. Wir haben aber in der 238-Studie einen Vergleich gegen eine aktive Kontrolle und sehen da komplett konsistente Ergebnisse für die Stadium-IV-Patienten zu den Stadium-III-Patienten und haben deswegen auch die Übertragung gemacht, indem wir gesagt haben: Die Gesamtpopulation kann herangezogen werden, da sind keine Unterschiede. Alle Patienten sind auch komplett tumorfrei, wenn sie in die Studie gehen. Sie haben da also auch keine irgendwie gearteten Tumorsymptome mehr übrig, die vielleicht noch etwas verzerren können, und haben auch keine Interaktion. Das heißt, in der Studie ist es so, dass es wirklich nur ein prognostischer Wert ist, kein prädiktiver Faktor. Deshalb haben wir diese Übertragung auch gemacht und haben gesagt: Es sind 20 Prozent der Patienten; somit sind mehr als 80 Prozent sowieso abgedeckt. Wir haben keine prädiktiven Faktoren, wir haben nur prognostische Werte und ziehen deswegen die Gesamtpopulation heran. – So haben wir es in der Stellungnahme ja auch noch einmal dargestellt. Und wir haben die Interaktion dargestellt.

Ja, für Placebo haben wir nichts. Aber durch die Konsistenz der Effekte in der 238-Studie sehen wir es so, dass auch nicht zu erwarten ist, dass sich auf dieser Seite auch etwas verändert.

Zum Endpunkt Rezidive: Wir haben die Rezidive noch einmal wirklich separat ausgewertet haben, sowohl die Zeit bis zum Auftreten der Rezidive als auch die absoluten Anzahlen der Rezidive mit einem Odds Ratio und einem Risk Ratio. Wir sehen da total konsistente Ergebnisse, wie wenn man den Tod mit dazu nimmt. So, wie ich es aus dem IQWiG-Bericht herausgelesen habe, war der Knackpunkt, dass die Tode mit hineingerechnet waren, also

dass Sie Rezidive und Tode separat sehen wollten. Deswegen haben wir die Rezidive noch einmal separat ausgewertet. Das haben wir ja für beides gemacht. Auch wenn man sich die reinen Anzahlen anguckt, sieht man diesen deutlichen Vorteil in der Effektivität. Ob ich jetzt ein Risk Ratio anschaue oder das Hazard Ratio, so verändert dies das Bild nicht. Wir haben hier also einen deutlichen Vorteil von Nivolumab gegenüber Placebo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Zu dem ersten Punkt, dass es sich um einen rein prognostischen Faktor handelt: Das kann man erst einmal auf Basis der einen Studie vermuten. In der anderen Studie liegen einfach keine Daten dafür vor, muss man sagen. Klar, einerseits ist es eine Placebo-kontrollierte Studie. Andererseits ist natürlich die adjuvante Behandlung Teil einer umfänglicheren Behandlung inklusive der Operation. Es ist also nicht so, dass die Patienten gar nicht behandelt wurden. Vielmehr sind sie nach ihrem Melanom operiert worden und haben dann entweder eine adjuvante Behandlung bekommen oder eben nicht. Also, von daher sind sie nicht gar nicht behandelt worden, anders als in einer rein Placebo-kontrollierten Studie.

Beim zweiten Punkt ging es ja nicht darum, dass die Todesfälle unbedingt herausgerechnet werden sollen, sondern darum, tatsächlich erst einmal zu lernen, worum es beim Endpunkt eigentlich geht, was da gemessen wird, welche Ereignisse da eigentlich mit eingehen. Dann lag da vielleicht tatsächlich irgendwie ein Missverständnis vor; aber darum ging es tatsächlich. Meine Frage wäre jetzt: Haben Sie diese Daten denn, dass Sie sagen können, wie viele Patienten mit welchem Ereignis in die Analyse eingingen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Sie meinen jetzt komplett aufgeschlüsselt, regionale Rezidive, also lokale und die Fernmetastasen und die Todesfälle unterschiedlich, oder?

Herr Dr. Vervölgyi: Das regionale und das lokale Rezidiv sind ja, soweit ich es weiß, nicht separat erhoben worden. Entsprechend meinen Erkenntnissen geht es gar nicht, sie separat auszuwerten; aber zumindest nach den drei Komponenten – lokal/regional, Fernrezidiv und Tod – müsste es eigentlich möglich sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Wir haben ja das DMFS separat, was dann nur die Fernmetastasen sind. Da sehen wir ganz konsistente Ergebnisse, haben das aber jetzt im Rahmen der Stellungnahme nicht noch separat aufgedröselt. Wir haben alle Rezidive zusammengefasst, weil ich es aus dem Bericht so verstanden habe, dass der Tod als unterschiedlich relevantes Ereignis der Knackpunkt wäre. Das können wir aber gern noch machen. Das DMFS spiegelt ja die reinen Fernmetastasen wider, und dann sieht man im Prinzip durch die Konsistenz der Ergebnisse meines Erachtens, wenn man alle Rezidive zusammenfasst, dass da kein Unterschied besteht. Aber die einzelnen Zahlen kann ich gern noch nachreichen; das war dann einfach ein Missverständnis.

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

Frau Dr. Grell: Ich wollte da auch noch mal nachhaken, weil es ja beim Melanom durchaus gelegentlich die Situation gibt, dass wir auch Fernmetastasen an der Haut haben. Da stellt sich natürlich die Frage: Inwieweit waren sie operabel? Oder: Inwieweit waren die lokalen Rezidive operabel? Das ist ja noch mal ein kurativer Ansatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich würde gern auf mehrere Punkte Bezug nehmen, auch auf den von Frau Grell angesprochenen Punkt. Zunächst zu der initialen Frage: Interferon ist ja im Stadium III zugelassen, spielt aber eigentlich in der Akzeptanz seit mehreren Jahren keine Rolle mehr. Vermutlich etwa ein Drittel der Patienten, die dafür bis zur Zulassung der neuen Medikamente infrage kamen, wird in der zweiten Hälfte des letzten Jahres noch mit Interferon behandelt worden sein, der Rest nicht mehr, einfach deshalb, weil uns auch Metaanalysen zum Interferon vorliegen, die den Nutzen – um das noch im Vergleich zu sehen – nach fünf bzw. zehn Jahren bezüglich des RFS und bezüglich des Gesamtüberlebens mit 3 Prozent Benefit quantifizieren; da gibt es also entsprechende Metaanalysen, die auch nachlesbar und publiziert sind. Der Benefit ist also relativ klein, die Number Needed to Treat ist hoch, um tatsächlich einen Benefit zu haben. Insofern haben wir mit den neuen Substanzen – Nivolumab ist die erste Substanz, wie wir hier hören – einen deutlichen Fortschritt. Aus den Studienergebnissen lässt sich erkennen, dass etwa ein Drittel – das ist die Frage, um die sich hier im Vorfeld die Diskussion gedreht hat –, etwa 35 Prozent der Patienten locoregional initial metastasieren und grundsätzlich auch durch lokale Maßnahmen initial behandelbar sind, also entweder durch Operation oder/und Bestrahlungstherapie.

Wir wissen bislang nicht, weil es in der Analyse fehlte, wie lang das Intervall nach einer erneut lokalen Therapie ist, ob sie nun wegen Lymphknoten oder kutaner Metastasierung erforderlich ist, bis dann eine Fernmetastasierung auftritt. Etwa 60 bis 65 Prozent der Patienten haben gleich eine Fernmetastasierung und bedürfen einer Systemtherapie.

Meines Erachtens ist aber ein wesentlicher Fortschritt – das ist das, was auch in den Analysen angeschaut wird –, dass das Auftreten sowohl bis zum ersten Rezidiv in der Gesamtheit, aber auch das Auftreten einer ersten Fernmetastasierung deutlich nach hinten verschoben wird. Beim Interferon gewinnt man etwa zehn Monate; beim Ipilimumab hat man schon einen deutlichen Zugewinn. Das ist jetzt beim Nivolumab noch nicht zu beurteilen, insbesondere, was die Fernmetastasierung angeht. Beim Ipilimumab, bei dem wir deutlich längere Nachbeobachtungszeiten haben, sehen wir eine Verlängerung für die Zeit bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung von etwa 20 Monaten auf weit mehr als 40 Monate. Also, das ist schon ein deutlicher Fortschritt.

Ein weiterer Punkt, den ich bei dieser Diskussion bezüglich des Rezidivs machen will, ist die Lebensqualität. Egal, welche Art Rezidiv auftritt, ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung, bedeutet dies natürlich für den Patienten letztendlich, dass die Lebensqualität dramatisch nach unten geht. Dies sieht man auch in der entsprechenden Lebensqualitätsuntersuchung, die parallel zu diesen Studien durchgeführt wird, wenn man vor dem Rezidiv tatsächlich die Lebensqualität erhebt. Unabhängig von der Therapie ist dies das dramatischste Ereignis, das alle anderen potenziellen Nebenwirkungen quasi überschreibt und das dominierende ist. Insofern glaube ich, dass das rezidivfreie Überleben zweifelsohne für den Patienten ein sehr relevanter Endpunkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, war das okay?

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage, die ich mir hier die ganze Zeit gestellt habe. Professor Schadendorf, wie unterscheide ich eigentlich das Rezidiv von einem Zweittumor?

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Es ging um Zweittumor, zweites primäres Melanom. Ich denke, das ist relativ einfach. Auch in den Studien sind ja jetzt neue Melanome dokumentiert, auch als Rezidive. Das ist sowohl klinisch in der Regel möglich als auch histologisch möglich. Da es herausgeschnitten und histologisch untersucht wird, ist die Frage nach der Differenzierung zwischen einem Primärtumor und einer kutanen Metastase – das ist ja die dahinterstehende Frage – relativ eindeutig zu beantworten. Ein primäres Melanom hat immer Beziehung zur Basalmembran, während die kutane Metastase in der Regel im Fettgewerbe oder im Subkutangewebe vorhanden ist. Das ist praktisch immer histologisch sicher zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schadendorf. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; das IQWiG wird das wahrscheinlich auch beantworten können. Wurden jetzt auch Daten für die unerwünschten Ereignisse für die relevante Teilpopulation Stadium IIIB/IIIC nachgereicht, oder liegen dort bisher auch nur Daten für die Gesamtpopulation vor? Das IQWiG hat ja auch eine informative Zensierung kritisiert. Können Sie darauf noch eingehen?

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

Frau Dr. Kupas (BMS): Wir hatten im Dossier auch schon für die unerwünschten Ereignisse Daten in Bezug auf die relevante Teilpopulation IIIB/IIIC. Die Grad-3- und -4-Ereignisse, die SUEs und die UEs, die zum Abbruch führten, haben wir auch immer für die relevante Teilpopulation im Dossier gehabt. Was wir noch nachgereicht haben, ist eine einzelne Aufschlüsselung der immunvermittelten UEs und der Analysen nach SOC und PT auch für die Teilpopulation. Das war noch nicht im Dossier enthalten. Aber unerwünschte Ereignisse waren schon immer drin.

Zu der informativen Zensierung: Wir haben uns das auch noch einmal genauer angeschaut. Wir haben uns dazu auch die Kaplan-Meier-Plots angeschaut, wir haben uns Behandlungsdauern angeschaut, und wir sind zu dem Punkt gekommen, dass es zwar eine Möglichkeit gibt, dass durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern informative Zensierungen auftreten, sie aber unsere Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten nicht derart verzerren, als dass man sie nicht bewerten könnte, weil wir in den Kaplan-Meier-Plots gesehen haben, dass eigentlich der Großteil der Events einheitlich in den ersten drei Monaten auftritt und auch die Zensierungs-Patterns in diesen Kaplan-Meier-Plots sehr ähnlich sind. Deswegen sehen wir diese Analysen als bewertbar an, trotz der Möglichkeit der informativen Zensierung, und sehen da bei den SUEs und auch bei den Grad-3- und -4-UEs keinen Nachteil von Nivolumab gegenüber Placebo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Zu den informativen Zensierungen habe ich eine Anmerkung. Zunächst einmal ist es so, dass wir hier wiederum im indirekten Vergleich sind, um das noch einmal zu betonen. Zuerst muss man auf Studienebene gucken: Haben wir ein hohes Verzerrungspotenzial? In einer Situation mit einer Studie auf beiden Seiten, wenn man in einer dieser Studien ein hohes Verzerrungspotenzial hat, ist natürlich der ganze Indexvergleich unsicher.

Was die informativen Zensierungen angeht, bin ich nicht sicher, ob man das tatsächlich allein anhand der Kaplan-Meier-Kurven abschätzen kann: Man sieht zwar die Zensierungs-Patterns, das ist richtig, und man sieht, dass die meisten Zensierungen erst nach Monat 3 auftreten, was ja auch normal ist, wenn man 100 Tage nachbeobachtet. Aber was man eigentlich bräuchte, um das noch besser abschätzen zu können – ob man es abschließend abschätzen kann, ist noch mal eine andere Frage –, sind eigentlich die Gründe für die Zensierung und die Information, zu welchem Zeitpunkt dies geschieht, einfach um zu sehen, aus welchen Gründen die Patienten zensiert werden: Sind das potenziell informative Zensierungen, oder sind das Zensierungen, bei denen man von vornherein davon ausgehen kann, dass sie nicht informativ sind? Aber dafür wären die Gründe eben wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Natürlich weiß ich nicht für jeden einzelnen Patienten den Grund, warum er zensiert wurde; das kann ich aus den Plots tatsächlich nicht ablesen. Was wir aber gemacht haben ist Folgendes: Wir sehen ja im Ipilimumab-Arm, dass wir im Median ähnliche Behandlungszeiten haben, die um diese drei Monate liegen. Wir sehen, dass der Großteil der UEs auch in diesen ersten drei Monaten auftritt. Das heißt, wir erfassen mit unserer Analyse den Großteil der UEs, bevor eigentlich auch die vielen Zensierungen in den Plots passieren. Deswegen sehen wir das sehr wohl auch in diesem indirekten Vergleich als bewertbar an, ohne allerdings für jeden einzelnen Patienten zu wissen, warum diese Zensierung stattgefunden hat, und wir sagen: Ja, es ist die Möglichkeit da, aber sie verzerrt das nicht so sehr, als dass es nicht bewertbar wäre.

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

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage, die sich dem anschließt, was Frau Grell fragte, noch einmal an den Punkt: Haben Sie Daten, inwiefern die Patienten, wenn ein lokales oder regionales Rezidiv vorgefallen ist, dann noch einmal operativ behandelt worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich habe mich eben auch schon einmal gemeldet, weil ich auch bei Frau Grell noch antworten wollte. – Wir haben von der 238-Studie die Information, ob es danach noch eine kurative Resektion gab, Ja oder Nein. Es sind in beiden Armen ungefähr 30 Patienten, also circa 7 Prozent der Patienten, die noch eine Resektion hatten, alle anderen nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Marx? – Dann richte ich noch einmal an die AkdÄ, an die DGHO und die ADO die Frage, die ich eingangs schon gestellt hatte. Zu Interferon alpha hat der Herr Professor Schadendorf hier schon Stellung genommen. Ist die

Beurteilung der Rezidive, der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, das heißt der Ereigniszeit, die Analyse neben Rezidivrate eine sinnvolle oder keine sinnvolle Auswertungsbetrachtung?

Das Folgende geht an die AkdÄ: Sie hatten in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass Sie die Toxizität von Nivolumab als deutlich geringer als die von Ipilimumab einschätzen und deshalb in der zu bewertenden Indikation als akzeptabel ansehen. Sie sagen, dass es zwar aufgrund des indirekten Vergleichs Unsicherheiten gibt, aber Sie sehen gleichwohl einen Zusatznutzen in der Bewertung. Die DGHO sagt, es sei auch problematisch mit dem indirekten Vergleich. Aber Sie quantifizieren jetzt auch nicht, wie Sie jetzt eben den Stellenwert dieser neuen, durch das erweiterte Anwendungsgebiet erweiterten Therapieoption sehen. Die ADO sieht einen beträchtlichen Zusatznutzen. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen, ausgehend von folgender Fragestellung: Wie gehen wir mit der Beurteilung der Rezidive, der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs, der Ereigniszeitanalyse um, und wie schätzen Sie den Stellenwert dieser Therapieoption ein? Das ist jetzt eine Frage an die Fachgesellschaften. – Fangen wir mit der AkdÄ an.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich fange einmal an; Herr Spehn wird dann fortsetzen. Wir haben natürlich hinsichtlich der vorgelegten Daten auch Bauchschmerzen gehabt, was die methodischen Probleme angeht, und haben uns auch in dem Kreis der beteiligten Onkologen lange darüber unterhalten, inwieweit diese Daten ausreichen. Wir glauben aber letztendlich, dass die Daten doch so überzeugend sind, dass man sie so verwerten muss. Wir müssen ja letztlich auch mit den vorliegenden Daten arbeiten.

Wir sind dann letztlich nach einer längeren Diskussion zu dem Entschluss gekommen, dass wir gesagt haben: Es liegt eindeutig ein Zusatznutzen vor. Die Toxizität ist gegenüber Ipilimumab geringer; das ist wohl unbestritten. Die Frage des rezidivfreien Überlebens war ein Problem, und zu dieser Diskussion kann sich gerne Herr Spehn äußern, der sich daran intensiv beteiligt hat.

Das andere möchte ich nur noch einmal unterstützen. Ich glaube, Interferon spielt wirklich keine Rolle mehr; Herr Schadendorf hat deutlich mehr Erfahrung und hat das ja schon klar formuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Spehn bitte.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben es ja auch diskutiert und fanden, dass das rezidivfreie Überleben bei einer adjuvanten Therapie grundsätzlich der wichtigste Parameter vor Eingang der Daten zum Overall Survival ist. Das rezidivfreie Überleben geht in beiden Studien, in der 238er und in der 29er-Studie, deutlich auseinander, ohne dass die Kurven einen Trend erkennen lassen, irgendwann wieder zusammenzugehen. Sie bleiben zusammen und bilden in der Ipilimumab-gegen-Placebo-Studie auch ein Plateau aus.

In der Bewertung sind wir davon ausgegangen, dass ein klarer Wirksamkeitsvorteil von Ipilimumab gegenüber Placebo besteht, und dies bei einer erheblich geringeren Toxizität. Im zweiten Ansatz, Nivolumab gegen Ipilimumab, gibt es einen Hinweis oder einen Trend, nein, schon einen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben. Es gibt noch keine Überlebensdaten, aber es besteht wieder der ganz ausgeprägte Unterschied in der Toxizität. Außerdem haben wird noch einmal nach den Abbruchraten geguckt. Sie betrugen für

Nivolumab 10 Prozent und für Ipilimumab 43 Prozent, also Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Das war dann zusammen der Grund, dass wir einen Zusatznutzen sehen.

Eine Frage war noch, vom IQWiG gestellt, ob es nicht so sei, dass die Folgetherapien bei Eintritt einer Metastasierung jetzt durch Immuntherapien eine deutlich günstigere Prognose haben als vorher. Dafür kennen wir aber keine Daten, und es wird sicherlich so sein, dass die Folgetherapien einen Teil der Patienten in eine dauerhaftere Remission und wahrscheinlich Heilung bringen können. Aber es gibt keinen Anhalt, dass es günstiger ist, zu warten, bis das Rezidiv eintritt, und auf die adjuvante Therapie zu verzichten. Der große Unterschied in der Rezidivrate und der große Unterschied auch im Gesamtüberleben in der Studie von Ipilimumab gegen Placebo spricht dafür, die adjuvante Therapie beizubehalten, wenn sie gut verträglich ist. Das ist bei Nivolumab eben so, dass es zumutbar ist.

Die Häufigkeit von Rezidiven oder die Prognose bei Patienten im Stadium III ist ja grundsätzlich schlecht. Nach drei Jahren haben schon über 50 Prozent rezidiviert. Beim Stadium IIIC wird ein progressionsfreies Überleben von 11 Prozent angegeben; im Stadium IIIB waren es 30 Prozent. Auch angesichts der sehr ungünstigen Prognose im Stadium III halten wir die adjuvante Therapie für gerechtfertigt, nicht aber ein Abwarten bis zur Metastasierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi und dann Herr Wörmann dazu noch ergänzend, anschließend Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenig neue Erkenntnis darüber, was Herr Schadendorf zu Anfang sagte: Der wichtige Punkt ist, dass wir bei dem anknüpfen können, was wir heute Vormittag bei der AML über kurative Therapien diskutiert haben. Es geht hier um ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben. Ereignisse hier: Mortalität ist gering; insofern passt hier rezidivfreies Überleben. Das hätte den großen Vorteil, dass man analog zum Mammakarzinom, zu der Diskussion über Pertuzumab, arbeiten könnte und nicht für jedes Präparat eine eigene Methodik entwickeln müsste.

Deswegen antworte ich auf Ihre Frage, ob die Zeit bis zum Rezidiv relevant ist: Ja; ich hielte es aber für schwierig, wenn wir das für jedes Präparat einzeln diskutieren würden. Deswegen erachte ich eine Konsistenz als hilfreich, und dann ist das ereignisfreie Überleben wohl das Relevanteste. Hier kann rezidivfreies Überleben passen, glaube ich, weil es so wenige Todesfälle gibt. Ganz wichtiger Punkt für uns: Die Rate von langfristig rezidivfrei überlebenden Patienten ist wichtig, weniger das mediane Überleben, weil wir hierbei wahrscheinlich in Regionen kommen, in denen das mediane Überleben fast nie mehr erreicht werden wird. Wir werden potenziell über 50 Prozent bleiben. Das heißt, der Median ist nicht hilfreich, sondern die Rate nach einer bestimmten Zeit, zum Beispiel nach drei oder vier Jahren, ist relevant.

Jetzt nehme ich einmal eine AkdÄ-Konstante auf. Ich glaube, dies hier ist ein typisches Präparat, bei dem man nach drei, vier Jahren nachschauen muss, wie da die Langzeitüberlebensrate nach einem fixen Zeitpunkt ist, um zu sagen, wie wirklich quantifizierbar der Zusatznutzen ist. Dass es ihn gibt, finden wir uneingeschränkt richtig. Aber die Beobachtungszeit ist sehr kurz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, Sie hatten noch eine Anmerkung, und dann Herr Schadendorf.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte kurz auf das eingehen, was Herr Spehn eben gesagt hat, und zwar auf die Unsicherheit hinsichtlich der Folgetherapien. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass Sie unseren Bericht wiederum so verstanden haben, dass wir sagten, wir brauchten die adjuvante Therapie nicht, sondern man solle warten. Ich weiß nicht, ob ich das richtig verstanden habe. Ich wollte nur noch kurz den Punkt ansprechen, den wir in unserem Bericht gemacht haben: Es ging nämlich nur darum, dass die zur Verfügung stehenden Folgetherapien in den beiden Studien aufgrund der neuen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen seit der Zeit der 29er- bzw. 238er-Studie deutlich unterschiedlich waren, und darum, dass dies gegebenenfalls in der Interpretation des Gesamtüberlebens Schwierigkeiten machen könnte. Es ging gar nicht darum, zu sagen, man bräuchte die adjuvante Therapie nicht.

Ich wollte noch einen Punkt zu der Zeit bis zum Rezidiv oder zur Rate der Rezidive thematisieren. In dem Fall ist es tatsächlich hier im indirekten Vergleich so, dass es im Effekt kaum einen Unterschied macht. Trotzdem ist es halt so – das fand ich ganz spannend; das sprach Herr Neugebauer in seinem Eingangsstatement an –, dass das Hauptziel das Vermeiden des Wiederauftretens der Erkrankung ist. Genau das ist es eigentlich, wenn man zählt, wie viele Patienten denn ein Rezidiv bekommen haben, weil bei denen der kurative Ansatz versagt hat.

Vielleicht kommt hier noch ein Punkt zusätzlich hinzu, nämlich ein methodischer Aspekt. Wie gesagt, wir sind wiederum im indirekten Vergleich. In den Studien war die Frequenz der Untersuchungen bei den Patienten unterschiedlich. Eine Betrachtung der Rate der Rezidive hat darauf überhaupt keinen Einfluss, die Zeit bis zum Rezidiv allerdings sehr wohl. Von daher kann man es sich auch vor dem Hintergrund überlegen, ob es in der Situation nicht mehr Sinn macht, die Rate zu betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schadendorf, dann Frau Dr. Grell.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich möchte ganz kurz noch zwei Punkte betonen, die hier in der Diskussion schon aufgeflammt sind. Ein Punkt ist die ja sehr reife Studie von Ipilimumab im Vergleich zum Placebo. Da sehen wir, dass wir einen Benefit der Ipilimumab-Therapie beim rezidivfreien Überleben haben, beim Distant Metastasis-Free Survival, also dem ersten Auftreten von Fernmetastasierung und Gesamtüberleben, was nach zehn Jahren in allen Bereichen bei 10 Prozent konstant ist, eine Qualität, die wir so bisher nicht gesehen haben.

Jetzt sehen wir mit Nivolumab, dass die Kurve, auch wenn die Nachbeobachtung noch relativ kurz ist, deutlich darüber liegt und die Verträglichkeit deutlich besser ist. Ich denke, das hat die Kliniker sicherlich sehr stark überzeugt. Aber wir sehen auch, dass die Effektivität dieser Therapien jetzt so gut ist, sodass bereits jetzt absehbar ist, dass wir tatsächlich mediane RFS- oder OS-Daten wahrscheinlich niemals bekommen werden, zumindest solange wir hier leben, weil wir so lange darauf warten müssen, sodass wir tatsächlich wahrscheinlich auch aus klinischer Sicht viel besser fahren, wenn wir sagen: Wir wollen ein Fünfjahres-RFS oder ein Fünfjahres-Gesamtüberleben oder ein Fünfjahres-

fernmetastasenfreies Überleben haben. Das ist ja auch eine Größe, mit der wir dann sicherlich gut abschätzen können, wie stark und vergleichbar entsprechende Behandlungen tatsächlich funktionieren, Größen, die auch in der Kommunikation einerseits mit dem Patienten und andererseits in der Kommunikation der Kollegen untereinander hilfreich sind. Insofern halte ich das für einen wichtigen Punkt, den wir in der Argumentation nutzen sollten und hinsichtlich dessen ich denke, dass wir quasi auch in der Datenreife letztendlich dort hinkommen müssen.

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

Frau Dr. Grell: Ja, jetzt sind wir alle so begeistert vom indirekten Vergleich, aber ich brauche noch einmal Ihre Hilfe. In der Studie 029 hat das Independent Review Committee die Endpunkte laut Protokoll erhoben, wie es veröffentlicht ist, bei der Studie 238 der Investigator. Oder liege ich da falsch? – Wenn man sich das anguckt, dann war zum Beispiel aus Ihrer Studie zum metastasierten Melanom, also aus dem EPAR 2015, zu entnehmen, dass das IRC und die Investigators etwa 6 Prozent auseinander lagen. Es gibt eine Publikation von Swann in der Metaanalyse dazu, dass bei etwa 20 Prozent der Studien, die hier analysiert wurden, die Prüfärzte und das Review Board signifikant auseinander lagen. Insofern stellt sich noch einmal die Frage, ob man eigentlich den Effekt quantifizieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich bin zwar jetzt nicht pharmazeutischer Unternehmer, aber ich glaube, Ihre Einlassung bezieht sich auf Studien, die im metastasierten Stadium durchgeführt worden sind, da es praktisch bestehende Metastasen gegeben hat, und dass dann im Vergleich betrachtet wurde, ob sie verschwunden oder nicht verschwunden sind. Hier ist es ja praktisch so, dass wir in einer tumorfreien Situation sind. Es liegt gemäß Basisuntersuchung keine Tumorerkrankung vor, die sichtbar und nachweisbar ist. Das heißt, hier wird ausschließlich danach geschaut, ob eine neue Tumorerkrankung entsteht, entweder locoregionär, die in der Regel entweder durch klinische Untersuchung zu palpieren oder durch Ultraschalluntersuchung relativ einfach aufzufinden ist oder eben durch die schnittbildenden Verfahren tatsächlich detektiert wird, nach dem Motto: Ist etwas Neues aufgetreten? Ich glaube, das Zitat, das Sie gebracht haben, ist auf die Konstellation in der adjuvanten Situation nicht übertragbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Das ist richtig; es geht um das Metastasierende. Aber die Frage ist ja: Warum macht Note for Guidance zum Beispiel die Vorgabe, dass es eigentlich ein Independent Review Board sein sollte, und warum gibt es überhaupt Unterschiede? Ich bin, ehrlich gestanden, immer etwas erschrocken darüber, wie groß die Unterschiede sind, wenn Ärzte es beurteilen und dass sie auch einen gewissen Trend haben. Das sieht man aber in der Metaanalyse nicht, dass sie diesen Trend haben. Trotzdem stellt sich für mich die Frage – diese Frage möchte ich jetzt doch an den pU adressieren –, warum Sie in der einen Studie das eine gemacht haben und in der anderen das andere und aufgrund welcher Daten Sie dann den indirekten Vergleich bei diesen unterschiedlichen Erhebern der Endpunkte rechtfertigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Kupas, dann Herr Wörmann und danach Herr Schadendorf.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich kenne jetzt die Abweichungen zwischen IRC und Investigator in der Studie nicht aus dem Kopf, weiß aber, was wir im indirekten Vergleich gemacht haben: Wir haben Operationalisierungen angepasst, wir haben Primäranalysen miteinander verglichen, wir haben verschiedene Definitionen der Endpunkte gemacht, und wir sind jedes Mal – – Gerade, wenn man sich die beiden Ipi-Arme anguckt, sieht man, dass sie äußerst ähnlich sind, dass da keine Unterschiede sind. Auf dieser Basis sehen wir auch, ob jetzt Investigator oder IRC das definiert hat, selbst wenn vielleicht diese 6 Prozent Patienten unterschiedlich eingeschätzt wurden, dass es zumindest bei den Ipi-Armen keinen Unterschied in den Studien gab. Somit sehen wir auch den gesamten indirekten Vergleich oder die Studien als dazu geeignet an, dann auch den indirekten Vergleich durchzuführen. Dadurch, dass das unsere Daten waren, haben wir in diesem indirekten Vergleich versucht, das anzupassen, was wir anpassen konnten, und das anzugleichen, was wir angleichen konnten. Egal, wie man es dreht und wendet, welchen Datenschnitt man nimmt, ob jetzt Zeit bis zum Rezidiv oder Rezidive alleine, ob jetzt Primärdefinition oder angepasste Definition, es kommen immer total konsistente Ergebnisse mit einer oberen Grenze von einem Hazard Ratio von 0,65 heraus. Ich glaube, selbst wenn man diese 6 Prozent anders einschätzte, würde das an dieser Gesamtaussage nichts verändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann und dann Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin etwas beunruhigt über die Zahlen, die Sie gerade bezüglich der Unterschiede zwischen Independent- und Investigator-Untersuchungen zitiert haben. Wir wissen, dass es Probleme gibt, Volumen von Metastasen zu berechnen, wenn es um Progress of Disease geht; da kann ich mir solche Zahlen vorstellen. Aber es wäre ja, wenn jedes fünfte Rezidiv keines ist, wenn 20 Prozent stimmen würde oder umgekehrt, wenn jedes fünfte Rezidiv nicht gesehen worden wäre, eine riesig hohe Zahl. Ich glaube, das entspricht nicht dem, was wir sonst sehen; ich glaube, das sind unterschiedliche Szenarien, über die wir reden.

Frau Dr. Grell: Das ist korrekt; wir sprechen das eine Mal über das Ansprechen und das andere Mal über ein Rezidiv. Die Frage ist aber, wie hoch die Differenzen hier sind und warum es in den Studien anders gemacht wurde; denn der primäre Endpunkt war ja immer RFS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Warum es in den Studien unterschiedlich gemacht wurde, kann ich nicht sagen, weil ich die Studie nicht geplant habe. Sie sind ja auch zu unterschiedlichen Zeiten gelaufen. Vielleicht war das ein Grund. Wie gesagt, ich kann nur sagen: Wir haben verschiedene Analysen gemacht; sie sind alle extrem konsistent, es sind extrem große Effekte. Trotz dieser kleinen Abweichungen, die da vielleicht sein mögen, wird das diesen Effekt nicht verändern, weil das nicht viele Patienten sein werden. Ich kann gern die absolute Zahl für die 29er-Studie auch noch heraussuchen, wie viel Abweichung da war; diese Zahlen habe ich jetzt gerade nicht hier. Aber es sind wirklich große Effekte, Hazard Ratio von 0,5; das wird durch 6 Prozent von Patienten hin oder her nicht verändert werden.

Ich würde gern noch etwas ergänzen. – Herr Vervölgyi, Sie haben mich eben nach den Zahlen gefragt. regionale Rezidive versus Fernmetastasen. Ich habe das in unseren DMFS- und RFS-Analysen nachgeschaut. In beiden Analysen ging ja im Dossier der Tod mit ein. Das heißt, wenn ich mir da die absoluten Prozente angucke, wie sie sich unterscheiden, habe ich die Anzahl an den Regionalmetastasen. Das sind jeweils in jedem Arm ungefähr zwischen 12 und 15 Prozent, und der Rest waren Fernmetastasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wäre es möglich, sie zur Verfügung zu stellen, einfach nur, dass man sie im Original sehen kann?

Frau Dr. Kupas (BMS): Das hatte ich ja schon angeboten. Ich habe es nur gerade noch einmal nachgeschaut und wollte es noch sagen. Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Sie haben jetzt schon die Zahl zu Protokoll gegeben; das ist schon einmal gut. – Herr Jantschak, bitte schön.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Schadendorf. In der Stellungnahme der ADO haben Sie ausgeführt, dass die aktuell im klinischen Einsatz befindliche TNM-Version keine klare Zuordnung der Studienpopulation mehr erlaube. Deshalb stelle ich die Frage auch an alle Vertreter der Fachgesellschaften: Können Sie noch einmal ganz klar sagen, ob Sie den Zusatznutzen hier isoliert für die Stadien IIIB und IIIC sehen oder für die gesamte Population IIIA bis IV?

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Grundsätzlich ist es richtig: Diese Studie wie auch die folgenden, die Sie in den nächsten Wochen zum Stadium III des Melanoms hier beraten werden, sind nach der sogenannten 7. Edition AJCC durchgeführt worden, weil zum Zeitpunkt der Rekrutierung dieser Studien sie die aktuell gültige Klassifikation war. Wir haben seit letztem Jahr eine neue Klassifikation, die vor allen Dingen Verschiebungen im Stadium III mit sich gebracht hat, sodass ein Patient, der heute im Stadium III klassifiziert wird, möglicherweise in eine andere Kategorie fällt, als es vor fünf Jahren der Fall gewesen ist. Allerdings gibt es auch zu der Nivolumab-Studie eine entsprechende Auswertung. Wenn man eine Regruppierung der Patienten nach der neuen Klassifikation durchführt, sieht man, dass der Nutzen unverändert und vergleichbar groß ist, wie wenn man das nach der alten Klassifikation macht. Die veränderte Klassifikation führt also nicht zu einer veränderten Nutzeneinschätzung des Präparates in diesem Falle.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Die AdkÄ kennt die neue Klassifikation nicht; deswegen können wir das auch nicht kommentieren. Aber ich glaube, es führte jetzt auch zu weit, wenn man die alte und die neue Klassifikation hinsichtlich der Ergebnisse gesondert anschaute. Ich denke, man muss die so akzeptieren, wie sie mit der alten Klassifikation erhoben wurden.

Aber da Sie mich direkt angesprochen haben, vielleicht ein genereller Kommentar, der sich auch ein Stückchen an den G-BA richtet: Wir sehen hier wieder ein sehr schönes Beispiel dafür, dass Scientific Advice auf der Ebene der EMA bei unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmern bei derselben Krankheit, bei denselben Fragestellungen

durchaus unterschiedliche Ergebnisse bringt. Es gibt gerade eine Befragung der Europäischen Kommission, zu der sich auch die AkdÄ geäußert hat.

Ich halte es für extrem wichtig, damit wir hier nicht immer wieder dieselben, sehr unterschiedlichen Populationen diskutieren und mit Bauchschmerzen unsere Entscheidung treffen, dass auch vonseiten der HTA-Organisation auf diesen Scientific Advice und auch auf die Befragung noch einmal erheblicher Druck ausgeübt wird, damit hier einheitliche Populationen und einheitliche Endpunkte für vergleichbare Krankheitsstadien bei den neuen Studien vorgeschrieben sind. Wir sehen ja, dass gerade auch beim malignen Melanom eine Vielzahl von interessanten Therapiealternativen existiert. Wenn wir jetzt immer wieder konstatieren, dass einmal IIIA nicht darin ist, einmal IV nicht enthalten ist, dass die Endpunkte nicht ganz eindeutig sind, dann empfinde ich das als in methodischer Hinsicht extrem unerfreulich. Da auch viele Vertreter der pharmazeutischen Unternehmer heute da sind, betone ich: Da muss irgendwann einmal eine Vereinheitlichung erfolgen, damit wir diese Studien dann auch wirklich vergleichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie sind jetzt der Dritte, der dann die Frage nicht beantwortet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann beantworte ich sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie es!

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Für Stadium III finde ich die Daten überzeugend, dass man das zusammenfasst. Da sind auch die leichten Schwankungen der Klassifikation mit drin. – So würde ich das diplomatisch beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Da muss ich doch noch klar rückfragen: Stadium IV also nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das finde ich schwierig.

Herr Dr. Jantschak: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Zum Stadium IV hat sich ja keine Veränderung in der Klassifikation in irgendeiner Form dargestellt. Darauf hat die Klassifikation also keinen Einfluss. Stadium IV, no Evidence of Disease, ist eine besondere Erkrankungssituation, in der es eben Fernmetastasen gegeben hat, in der Regel oligometastatisch mit ein oder zwei Organen, die betroffen sind, wo dann eine entsprechende Operation durchführbar war, der Patient nachfolgend im Staging tumorfrei war. Unzweifelhaft ist diese Patientengruppe in der höchsten Risikokonstellation. Wenn Sie sich vorstellen, ein Patient hatte eine oder zwei Lungenmetastasen, die durch eine entsprechende Lungenteilresektion entfernt wurden, sodass dieser Patient tumorfrei ist, dann wünschen wir uns und brauchen wir für diese Patienten eine Therapie. Es sind immerhin wohl 20 Prozent der Patienten in der CheckMate-Studie in dieser Gruppe gewesen. Wir brauchen also etwas für diese Patienten, ohne Zweifel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, Sie wiederholen das, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme gesagt haben: Sie sehen einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Absolut, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur, damit wir das langsam herausgekitzelt haben. Okay. – Herr Spehn.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Ich hatte es so im Kopf, das es für die Stadium-IV-Patienten bei der Aufschlüsselung ebenfalls ein Vorteil war, zumindest für die Stadien IV M1a und M1b. Für die weiter fortgeschrittenen war dann keiner zu erkennen. Aber bis zu M1b ist es auch im Stadium IV ein vom Ausmaß her gleicher Vorteil gegenüber Ipilimumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig, Sie noch? – Nein. Okay. – Herr Marx bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Herr Ludwig und Herr Wörmann haben sich jetzt noch einmal klar zur Beobachtungsdauer beim RFS geäußert. Sie haben ja gesagt, Herr Ludwig bzw. Herr Spehn, dass im Stadium III nach drei Jahren zu 50 Prozent eine Rezidivierung in der Regel zu beobachten ist. Herr Wörmann hat ungefähr eine Größenordnung genannt, dass es sinnvoll wäre, nach drei bis vier Jahren das RFS zu erheben. In diesem Sinne frage ich: Wie bewerten Sie denn die auch relativ kürzere Beobachtungsdauer in der Studie 238 von nur 24 Monaten, vor diesem Hintergrund der jetzt hier geäußerten Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann und dann Herr Spehn.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, da sind wir uns relativ einig, auch mit Herrn Schadendorf: Es geht hier darum, ob wir den Zusatznutzen sehen; ihn würde ich deutlich so sehen. Die Frage ist, in welchem Maße Sie aufgrund dieser Daten jetzt quantifizieren können. Da geht es um das, was Herr Schadendorf eben sehr ausführlich dargestellt hat. Wir wollen dem Patienten sagen: Nach der und der Zeit hast du eine Chance, um 12 Prozent, 20 Prozent länger zu leben, als wenn du keine Therapie bekommst. Das ist mit den jetzt vorliegenden Daten mühsam.

Deswegen war der Vorschlag, so zu verfahren, wie wir es bei anderen Krankheiten auch machen. Bei AML haben wir gesagt, nach fünf Jahren; Herr Schadendorf hat es jetzt für Melanome direkt übernommen, sodass wir nach einer bestimmten Zeit eine Rate angeben können, und das ist ein Fixum. – Das ist die Antwort von vorhin noch mal ausführlicher.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Das kann ich voll unterstützen.

(Zustimmung der Herren Prof. Dr. Ludwig und PD Dr. Spehn [AkdÄ])

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn? – Herr Ludwig? – Sie nicken. Dann nehmen wir das Nicken zu Protokoll, oder möchten Sie das Nicken noch einmal verbalisieren? – Nein. – Also, AkdÄ sieht es genauso. Okay. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe an die Fachgesellschafter noch eine Frage zum Stadium IV: Wie kann man das Stadium IV in diesem adjuvanten Anwendungsgebiet klar zum Stadium IV in der palliativen Situation abgrenzen, wofür das Nivolumab ja schon zugelassen ist? Ist das auch abhängig vom Geschick des Operateurs oder von der Radikalität der Operation?

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Faktisch ist es so, dass der Übergang fließend ist. Da haben Sie schon recht. Insofern spielt die Möglichkeit zum Zugang zu spezialisierten chirurgischen Disziplinen sicherlich eine Rolle. Zudem spielt die Komorbidität des Patienten eine Rolle; es ist also ein Mischbild. Aber dass dieser Patient, wenn wir das jetzt aus Patientensicht heraus sehen, ein hohes Risiko hat, wenn er operiert wurde, tatsächlich erneut ein Rezidiv zu entwickeln, ist meines Erachtens unstrittig. Dass diese Patienten von einer Therapie profitieren, ist wohl auch unstrittig, auch wenn wir die Daten jetzt sehen, soweit sie vorliegen.

Aus der metastasierten Erkrankung wissen wir, dass grundsätzlich der Benefit der Therapie steigt, je weniger Tumorlast vorhanden ist. Meines Erachtens spricht das alles zusammengenommen dafür, den Patienten diese Therapieoption zu geben, unabhängig davon, ob man sie nun klassifiziert, Stadium IV nach Operation, oder sie praktisch mit einzelnen Lungenmetastasen tatsächlich behandelt. Ich denke, es darf nicht ein Incentive nach dem Motto entstehen: Wir lassen jetzt die Metastasen drin, weil wir ansonsten für den Patienten keine Therapieoption haben. – Ja, Sie schütteln den Kopf. Aber das sind natürlich Überlegungen, die dann aus medico-legalen Erwägungen entstehen. Insofern äußere ich ein ganz starkes Plädoyer: Wenn ein Patient im Stadium IV operiert wurde, muss die Möglichkeit gegeben sein, den Patienten auch „adjuvant“ zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht möchte der G-BA-Unterausschuss hören, dass wir für PET/CTs in dieser Indikation sind?

(Lachen)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen das zur Kenntnis und leiten es an den Unterausschuss Methodenbewertung weiter. – Danke. Medico-legale Erwägungen; neues Wort. Okay. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak und dann Herr Marx.

Herr Dr. Jantschak: Auch eine Frage an die Kliniker: Hat Ipilimumab hier in Deutschland in der adjuvanten Situation eine Rolle gespielt, oder spielt es eine Rolle als Monotherapie?

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Nein. Erstens ist es nicht zugelassen, und zweitens war sicherlich vor allem die Toxizität ein sehr großes Hindernis. Wir hatten ja eben 43 Prozent Abbruchrate. Die adjuvante Studie ist ja auch mit einer deutlich höheren Dosierung durchgeführt worden, 10 mg, als die niedrig dosierten 3 mg, die viermal gegeben wurden. Insofern hat das in Europa und insbesondere in Deutschland keine Rolle gespielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an den pU. Im EPAR ist Ihnen von der EMA auferlegt worden, noch Subanalysen anhand der unterschiedlichen Rezidive durchzuführen,

anhand des PD-L1-Status der jeweiligen Patienten. Gibt es dazu Daten, in welchem Stadium sind diese Daten, und wie könnten Sie sie eventuell vorlegen?

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

Frau Dr. Kupas (BMS): Wir haben den PD-L1-Status in der Studie 238 erhoben. In der Nivolumab-Studie gibt es auch Subgruppen dazu. Soweit ich es im Kopf habe, sieht man bei diesen Subgruppen zum PD-L1-Status keine Interaktion. In der 029er haben wir es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Ergänzungen? – Herr Spehn.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, doch noch dazu: Man sieht doch in der Weber-Studie, dass eine Abhängigkeit da ist, sowohl in der Prognose als auch in der Hazard Ratio für die Patienten mit einer hohen und einer niedrigen PD-L1-Expression. In der Publikation ist von 5 Prozent ausgegangen worden; ursprünglich war 1 Prozent als Cutoff geplant. Die Hazard Ratio war 0,5 bei der hohen PD-L1-Expression und betrug 0,7 bei der geringeren unter 5 Prozent. Da scheint die Expression zum einen doch ein Risikofaktor zu sein – die Kurven liegen unterschiedlich hoch –, und zum anderen ist der Effekt möglicherweise auch ein Stück kleiner. Frage: Was ist mit den Patienten unter 1 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ja. In meinen Augen ist die PD1-Ligand-Expression ein interessantes Forschungsgebiet, insbesondere wenn man darauf schaut, dass ein Großteil dieser Patienten Lymphknotenpatienten sind. Das heißt, auf lymphozytären Zellen im Lymphknoten findet auch eine Expression solcher Liganden statt. Es muss dann eine Differenzierung zwischen Lymphknoten und Tumorzellen geschehen. Ich glaube, dass das eine für die klinische pathologische Routine nicht geeignete Methode ist, Patienten zu selektionieren. Insofern ist das meines Erachtens ein interessanter Hinweis, den man weiter verfolgen sollte. Aber ich persönlich halte das für nicht praktikabel in der klinischen Umsetzung in der Versorgungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, zufrieden? – Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Herr Neugebauer, wenn Sie möchten, dürfen Sie die letzte Stunde kurz zusammenfassen.

Herr Neugebauer (BMS): Vielen Dank für das Angebot. Ich habe aber nichts zum Zusammenfassen. – Vielen Dank für die Diskussion und für die Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bedanken wir uns bei Ihnen, dass Sie uns jetzt hier doch eine gute Stunde lang Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das zu bewerten haben, was hier diskutiert worden ist. Dann ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

(Frau Dr. Kupas (BMS): Darf ich noch eine Frage stellen, Herr Hecken?)

– Ja.

Frau Dr. Kupas (BMS): Herr Vervölgyi, möchten Sie zu den einzelnen Rezidivkomponenten auch ein Risk Ratio und ein Odds Ratio oder nur die Anzahlen, was eingegangen ist?

Herr Dr. Vervölgyi: Da ja ohnehin nur das Erste eingegangen ist, macht ein Effektschätzer eigentlich wenig Sinn. Also, eigentlich reicht uns die Anzahl.

Frau Dr. Kupas (BMS): Alles klar. Danke.

Schluss der Anhörung: 14:05 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-143-z Nivolumab

Stand: Juli 2018

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

Nivolumab **[zur adjuvanten Behandlung des Melanoms]** **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Radiotherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	*Es liegen keine Beschlüsse vor.*
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 OPDIVO®	OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Malignes Melanom Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-143z (Nivolumab)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	4. Juli 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse 5
3.2 Cochrane Reviews 5
3.3 Systematische Reviews 5
3.4 Leitlinien 6
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 22
Referenzen 24

Abkürzungsverzeichnis

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	DAHTA Datenbank
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LETR	Linking evidence to recommendations
LoE	Level of Evidence
MCM	Multidisciplinary Consultation Meeting
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RT	Radiation Therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder des metastasierten Melanoms nach vollständiger Resektion.

2 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 27.03.2018 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, 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 1202 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 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

Es konnten keine relevanten IQWiG-Berichte oder G-BA-Beschlüsse identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

SIGN, 2017 [4].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Cutaneous melanoma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides advice at all stages of the patient's pathway of care, from primary prevention to early recognition, treatment and follow up. It does not address melanomas of non-cutaneous origin such as melanomas arising from mucosae, ocular melanomas and other rare non-cutaneous sites.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie folgt AGREE II Standard
- Update der SIGN 72: Cutaneous melanoma, Leitlinie vom Juli 2003 (soweit neue Evidenz verfügbar)
- Systematische Literaturrecherche
- Quality of Evidence mittels GRADE
- Berücksichtigung klinischer und ökonomischer Evidenz

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche (Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library) im Zeitraum 2004-2016

LoE

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

GoR

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.

Empfehlungen

Consider adjuvant radiotherapy for patients with completely resected stage IIIB or IIIC melanoma after discussion of the risk of local recurrence and the benefits and risks of radiotherapy including risk of significant adverse effects.

A single randomised phase 3 trial comparing adjuvant radiotherapy and observation was carried out in 250 patients who had undergone complete lymphadenectomy and were thought to be at high risk of local recurrence. Risk of lymph node relapse was significantly reduced in the adjuvant radiotherapy group (hazard ratio (HR) 0.56, 95% confidence interval (CI) 0.32 to 0.98, p=0.041) but no differences were noted for relapse-free or overall survival.[140] Adjuvant radiotherapy is known to be associated with a risk of both short-term (dermatitis) and long-term (lymphoedema) toxicity. Results from trials on long-term radiotherapy complications are awaited. A case series suggested a significant increase in morbidity including lymphoedema rate as a complication of adjuvant radiotherapy.[141] **(1++ 3)**

Adjuvant interferon should not be used for patients with AJCC stage II and III melanoma other than in a trial setting.

The observation that a large number of primary melanomas undergo partial regression and a small number of patients experience total regression of the whole melanoma has led to the concept of using either specific or non-specific immune stimulation as therapy for melanoma.

Adjuvant interferon alpha has been used in at least 10 large RCTs involving over 5,000 patients.[142-151] Interferon dosage, frequency and route of administration and total duration of therapy all varied, but no trial reported significant overall survival benefit for interferon-treated patients. Several of the larger studies do report longer disease-free intervals after surgery[145-147] but there is no evidence of a dose or duration of treatment effect. Toxic effects of interferon include extreme lassitude, muscle aches, headache, rigors, nausea, vomiting, and marrow toxicity, the latter being the cause of death in two patients in the first reported high-dose study.

(A number of well-designed trials of adjuvant immunotherapy (including ipilmumab, nivolumab and pembrolizumab) are ongoing.) **(1++)**

140 Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. Lancet Oncol 2012;13(6):589-97.
141 Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. Cancer 2009;115(24):5836-44.
142 Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon Jr RM, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. J Clin Oncol 1995;13(11):2776-83.
143 Meyskens FL, Jr., Kopecky KJ, Taylor CW, Noyes RD, Tuthill RJ, Hersh EM, et al. Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study. J Natl Cancer Inst 1995;87(22):1710-3.
144 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. J Clin Oncol 1996;14(1):7-17.
145 Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998;351(9120):1905- 10.
146 Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in reseeted primary stage II cutaneous melanoma. J Clin Oncol 1998;16(4):1425-9.
147 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high- risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 2000;18(12):2444-58.
148 Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. Br J Cancer 2001;84(9):1146-9.
149 Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiter DJ. The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Ann Surg Oncol 2001;8(9 Suppl):38S-40S.
150 Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. Lancet 2001;358(9285):866-9.
151 Hancock BW, Harris S, Wheatley K, Gore M. Adjuvant interferon-alpha in malignant melanoma: Current status. Cancer Treat Rev 2000;26(2):81-9.

Leitlinienprogramm Onkologie, 2016 [2].

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Version 2.0

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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 Leitlinie

- 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.

- Bewertung der Literatur 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).
- Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens (mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess)
- Statements: Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung. Verabschiedung entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens beruhend auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen.
- Expertenkonsens (EK): Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen (EK). Keine Verwendung von Symbolen oder Buchstaben. Die Stärke der Empfehlung druch Formulierungen (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung der GoR.

<u>Recherche/Suchzeitraum:</u>

- De-novo Recherche im September-Oktober 2015 in: - Medline über Pubmed, - Cochrane Library (alle Datenbanken) - Embase über Ovid

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

Sonstige methodische Hinweise

- Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt maximal 5 Jahre.
- Es liegt bereits eine Revision der Leitlinie als Konsultationsfassung vom Oktober 2017 vor. Da die Konsultationsphase am 30.11.2017 ablief wird zeitnah mit der Veröffentlichung der Ergebnisse gerechnet.

Empfehlungen

Adjuvante Interferontherapie

3.79.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad **A**	Patienten im AJCC-2009-Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence **1a-**	De-novo-Recherche: [396-401]	
	Konsensstärke: 82 %	

3.81.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Patienten diskutiert werden.	
	Konsensstärke: 82 %	

3.82.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 2b	Pegyliertes Interferon verlängert das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten im Stadium III.	
	De-novo-Recherche: [404]	
	Konsensstärke: 90 %	

3.84.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 1a-	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor eine adjuvante Therapie mit IFN-alpha diskutiert wurde.	
	De-novo-Recherche: [396-401]	
	Konsensstärke: 95 %	

Insgesamt wurden 15 randomisierte klinische Studien veröffentlicht, die Interferon-alpha gegenüber Beobachtung verglichen haben.

In 2 Studien konnte ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben [407, 408], in 6 Studien ein Vorteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben [402-404, 407-409] gezeigt werden.

Insgesamt liegen 6 systematische Reviews vor, die abhängig vom Publikationsdatum und gewählten Einschlusskriterien unterschiedliche Studien ausgewertet haben. In den aktuellen Metaanalysen ergaben sich bei Berücksichtigung aller, jedoch hinsichtlich eingeschlossener Patientenpopulation und Dosierungsschemata sehr heterogenen Studien übereinstimmend ein signifikanter, wenn auch kleiner Vorteil für das Gesamtüberleben und ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben [396, 398]. Für das Gesamtüberleben wurde in der Arbeit von Mocellin et al. ein Vorteil für das relative Risiko von 11 % und eine „number needed to treat“ von 29 Patienten [95 % CI 18–81 Patienten] berechnet. Dies enspricht einer absoluten Risikoreduktion von 3,4 % [95 % CI 5,6–1,2 %] [398]

Weder für eine bestimmte Dosierung, Behandlungsdauer noch für den Einsatz in verschiedenen Tumorstadien konnte innerhalb der Metaanalysen eine statistisch signifikante Überlegenheit herausgearbeitet werden. […]

Im Stadium III zeigte eine von drei Hochdosistherapiestudien eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, und eine Studie in der initialen Auswertung ein verbessertes Überleben [408, 410, 411]. Für die Niedrigdosistherapie im Stadium III zeigte nur eine von 6 Studien eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [387, 407, 410, 412-414]. Ein Einsatz der Hochdosistherapie im Stadium IIIB, IIIC scheint trotz der höheren Toxizität gerechtfertigt. […]

Unter Therapie mit Interferon treten dosisabhängige Nebenwirkungen auf, die teils mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten verbunden sind. Dies spiegelt sich in hohen Abbruchraten wieder, die mit bis zu 31 % [404], bei den Niedrigdosisstudien mit

bis zu 15 % [414] berichtet werden. Bei bis zu 46 % der Patienten traten in der EORTC-18952-Studie Grad-3- oder -4-Toxizitäten auf [417].

Häufige für die Patienten spürbare Nebenwirkungen sind zu Beginn der Therapie grippeartige Symptome, im Verlauf Fatigue, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Depressionen. Sehr häufig berichten Patienten von einer erhöhten Reizbarkeit unter Therapie

Zusammenfassend zeigen alle Studien zusammen bei einer Patientenzahl von über 8000 einen kleinen, aber signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben und einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben der mit Interferon-alpha behandelten Patienten. Bis jetzt konnte für kein Interferonschema eine klare signifikante Überlegenheit gegenüber einem anderen Interferonschema gezeigt werden. Bezüglich des Ansprechens von Patienten auf eine adjuvante Interferontherapie in bestimmten Krankheitsstadien sind noch nicht genügend Daten für eine Empfehlung vorhanden. Jedoch ist eine Interferonbehandlung unterhalb des Stadiums IIA nicht sinnvoll. Bei den behandelten Patienten ist mit Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen (unter einer Hochdosistherapie in höherem Maß als unter einer Niedrigdosistherapie) zu rechnen. Dies ist insbesondere in der adjuvanten Situation relevant, da ein großer Anteil der Patienten auch ohne Therapie rezidivfrei bleibt bzw. trotz Interferon ein Rezidiv erleidet. Derzeit ist die adjuvante Interferontherapie für Melanompatienten mit höherem Rezidivrisiko jedoch die einzige zugelassene und wirksame systemische Behandlung. Der Einsatz von Interferon-alpha soll deshalb mit den Patienten besprochen und abgewogen werden.

Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

3.69.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad **B**	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden: • 3 befallene Lymphknoten, • Kapseldurchbruch, • Lymphknotenmetastase > 3 cm.	
Level of Evidence **1b**	De-Novo-Recherche: [347-356]	
	Konsensstärke: 100%	

3.70.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstationen sollte nach Resektion eines lymphogenen Rezidivs eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 100%	

3.72.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence **2b**	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.	
	De-novo-Recherche: [349, 350, 352-354, 357]	
	Konsensstärke: 100%	

Zwei randomisierte kontrollierte Studien [349, 350] bestätigen sechs retrospektive Kohortenstudien [347, 348, 351, 352, 354, 356] und zeigen eine signifikant höhere lokoregionale Kontrollrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die eine postoperative, adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Lymphknotenregion erhalten.

Zusammenfassend kann eine postoperative Strahlentherapie der Lymphknotenstation die regionale Tumorkontrolle verbessern und sollte daher bei Vorliegen von Risikofaktoren eingesetzt werden, um die Symptomfreiheit und damit verbunden die Lebensqualität zu verbessern. Eine Lebensverlängerung konnte durch eine postoperative Strahlentherapie nicht gezeigt werden.

347. Agrawal, S., et al., The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. Cancer, 2009. 115(24): p. 5836-44.
348. Bibault, J.E., et al., Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. Radiat Oncol, 2011. 6(Web Page): p. 12.
351. Gojkovic-Horvat, A., et al., Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83(1): p. 310-6.
352. Hamming-Vrieze, O., et al., Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. 135(8): p. 795-800.
356. Strojan, P., et al., Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 77(4): p. 1039-45.
387. Kleeberg, U.R., et al., Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial: rIFN-alpha 2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M (R) versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. European Journal of Cancer, 2004. 40(3): p. 390-402.
396. Garbe, C., et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist, 2011. 16(1): p. 5-24.
398. Mocellin, S., et al., Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst, 2010. 102(7): p. 493-501.
402. Grob, J.J., et al., Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet, 1998. 351(9120): p. 1905-10.
403. Pehamberger, H., et al., Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol, 1998. 16(4): p. 1425-9.
404. Eggermont, A.M., et al., Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet, 2008. 372(9633): p. 117-26.
407. Garbe, C., et al., Adjuvant low-dose interferon (alpha)2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. Ann Oncol, 2008. 19(6): p. 1195-201.
408. Kirkwood, J.M., et al., Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol, 1996. 14(1): p. 7-17.
409. Hansson, J., et al., Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2011. 12(2): p. 144-52.
410. Kirkwood, J.M., et al., High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol, 2000. 18(12): p. 2444-58.
412. Cameron, D.A., et al., Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. Br J Cancer, 2001. 84(9): p. 1146-9.
411. Creagan, E.T., et al., Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. J Clin Oncol, 1995. 13(11): p. 2776-83.
413. Cascinelli, N., et al., Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. Lancet, 2001. 358(9285): p. 866-9.
414. Hancock, B.W., et al., Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. J Clin Oncol, 2004. 22(1): p. 53-61.

417. Eggermont, A.M., et al., Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC18952 and EORTC18991 in 2,644 patients. Journal of Clinical Oncology.Conference: 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Orlando, FL United States.Conference Start: 20090529 Conference End: 20090602.Conference Publication: (var.pagings), 2009. 27(15 SUPPL. 1): p. 9007.

Medikamentöse Therapie im Stadium IV

3.5.6.1. Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastasektomie

3.107.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
EK	Eine allgemeine Empfehlung zur adjuvanten Therapie nach Metastasektomie kann aufgrund der fehlenden Datenlage nicht gegeben werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

F. Meier, C. Garbe

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV wird auf 8 Monate (± 2 Monate) geschätzt [17], wobei eine große interindividuelle Variation besteht. Es besteht allgemeiner Konsens, dass für Melanommetastasen die operative Therapie die Behandlung der Wahl ist, wenn eine komplette operative Entfernung (R0-Resektion) der Melanommetastasen möglich ist. Für eine adjuvante Therapie nach erfolgreicher R0-Resektion im Stadium IV liegen keine Daten vor. Ein Einschluss in eine klinische Studie sollte geprüft werden, empfohlen werden engmaschige klinische und radiologische Nachkontrollen.

NICE, 2015 [3].

National Institute for Health and Care Excellence

Melanoma: assessment and management

Fragestellung

What is the effectiveness of adjuvant radiotherapy to the resected lymph node basin for stage III melanoma in people who have undergone curative resection?

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie</u>

- Formulierung von PICO-Fragen
- Bewertung der Evidence und Stärke der Empfehlung unter Nutzung von GRADE
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz
- LETR (Linking evidence to recommendations) Statements als Entscheidungsgrundlage für Empfehlungen unter Berücksichtigung folgender Faktoren:
  - the relative value placed on the outcomes considered
  - the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
  - the costs and cost effectiveness of an intervention
  - the quality of the evidence (see GRADE)
  - the degree of consensus within the GDG
  - other considerations – for example equalities issues
- Evidenzstärke durch Nutzung von Schüsselwörtern (offer, do not offer, consider) codiert

- Bei schwacher oder fehlender Evidenz stimmte die GDG die finalen Empfehlungen über einen informalen Konsensus ab.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Oktober 2014 in NHS Evidence, Cochrane Databases of Systematic Reviews (CDSR), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluations Database (NHSEED), Health Economic Evaluations Database (HEED), Medline and Embase

LoE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

GoR

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient

Empfehlungen: Adjuvante Radiotherapie

Melanoma metastatic to draining lymph nodes is treated by resection, but a proportion of patients will progress to further recurrence over time. The risk of further local recurrence is higher when a greater tumour volume has been resected or the histopathologist has reported extra-capsular spread (tumour was seen to be extending outside the thin capsule around the lymph node). Adjuvant radiotherapy has therefore been advocated for patients in this group as a means of reducing the risk of subsequent local recurrence.

Do not offer adjuvant radiotherapy to people with stage IIIA melanoma.

Do not offer adjuvant radiotherapy to people with stage IIIB or IIIC melanoma unless a reduction in the risk of local recurrence is estimated to outweigh the risk of significant adverse effects.

Quality of Evidence:

The evidence for local recurrence (defined as lymph node basin relapse), overall survival and adverse events was found to be of low to very low quality on GRADE assessment. Some evidence on relapse- and disease-free survival was reported and although not listed as an outcome of interest was subsequently deemed to be of interest and included for information and completeness, but the quality of the evidence was low.

There was some very low quality evidence relating to lymphoedema specifically and adverse events were reported as early (low quality) and late (very low quality).

No evidence was identified relating to disease-specific survival or for metastasis-free survival. There was a lack of blinding in the randomised trials which may have resulted in an increase in bias but the GDG agreed that as it was not possible to blind patients and investigators from the interventions because of the nature of the comparisons under review, and so they did not consider that the lack of blinding would preclude use of the data.

The GDG agreed it was necessary to make specific recommendations about stage IIIA melanoma and stage IIIB-IIIC melanoma separately because of the lack of evidence about stage IIIA melanoma. The GDG also agreed that it was not appropriate to apply the Stage IIIB-IIIC recommendations to stage IIIA as, in their clinical experience, the prognostic difference between these two patient groups is considerable.

The recommendation on stage IIIA patients was therefore based on clinical consensus because of the lack of any evidence for this patient group. No evidence on either vulval or penile melanoma was identified for inclusion in the evidence review for this clinical question.

Trade off between clinical benefits and harms:

For stage IIIB-IIIC the GDG considered that the evidence of a significant reduction in local recurrence did not justify recommending routine use of adjuvant radiotherapy for these patients. The reasons for this were the absence of any evidence of an overall survival benefit of using adjuvant radiotherapy in stage IIIB-IIIC melanoma patients, and the evidence of increased risk of grade 3 lymphoedema after radiotherapy.

For stage IIIA patients no evidence was identified during the evidence review for this topic. The GDG considered the low risk of loco-regional recurrence after completion lymphadenectomy for stage IIIA disease, and the lack of a survival benefit from adjuvant therapy for stage IIIB and stage IIIC melanoma. As a result the GDG agreed that adjuvant radiotherapy for stage IIIA disease should be avoided in view of the possible harmful effects of the adverse events (lymphoedema and late effects of radiation). The GDG agreed therefore because of the lack of evidence, coupled with only low quality evidence of clinical benefit for stage IIIB-IIIC patients, that it would be inappropriate to recommend the use of adjuvant radiotherapy in stage IIIA patients.

[1)] Burmeister BH et al (2006) A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma – Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06 Radiotherapy and Oncology 81: 136-142

[2)] Burmeister BH et al (2012) Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph node field relapse after therapeutic lymphadanectomy for melanoma: a randomised trial Lancet Oncology 13:589-597

[3)] Creagan, E. T., et al (1978) Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. Cancer 42;5:2206-2210

[4)] Guadagnolo, B. A et al (2014) The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. Cancer 120;9:1361-1368.

[5)] Strom, T., et al (2014) Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. Cancer 120;9:1369-1378.

Guillot B et al., 2017 [1].

Société Française de Dermatologie

French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management

Fragestellung

To provide physicians managing melanomas with up-to-date recommendations following dependable data from the literature as closely as possible.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update einer seit 2005 bestehender Leitlinie
- Systematische Literaturrecherche (Medline, Cochrane) bis May 2015
- Auswahl der Artikel basierend auf deren methodischer Qualität (Priorisierung von RCTs)
- Angabe zu LoE nur in der Vollversion der Leitlinie
- Formulierung der Empfehlungen während drei Meetings des Projektteams. Der formale Konsensprozess ist jedoch nicht beschrieben.
- Verknüpfung der Empfehlungen mit Literatur nur in der Vollversion der Leitlinie

Recherche/Suchzeitraum:

- Mai 2015 in MEDLINE und Cochrane Datenbanken

LoE

- Das LoE ist ausschließlich der Vollversion der Leitlinie zu entnehmen, die jedoch nur in französischer Sprache vorliegt. Die Literatur wird dabei mittels eines 4-stufigen Niveauschemata bewertet.

GoR

The recommendations were labelled following a grade of recommendations according to the French National Authority for Health (HAS) classification:

- Evidence level A: established scientific evidence;
- Evidence level B: scientific presumption; and
- Evidence level C: low evidence level.
- When the literature did not provide answers to the questions asked, the recommendation given was labelled ‘expert opinion’.

Sonstige methodische Hinweise

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich nicht um die Vollversion der Leitlinie (Diese ist nur in französischer Sprache verfügbar.), sondern um eine Veröffentlichung der Empfehlungen. Aus der vorhandenen Beschreibung kann nicht abgeleitet werden, inwieweit die Leitlinie gänzlich dem Niveau S3 entspricht. Sie wird daher ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Medikamentöse adjuvante Behandlung (Empfehlungsgrad B)

Currently, only interferon is discussed as potential adjuvant treatment, yet its impact on mortality is difficult to interpret. This can be seen in the wide disparity in foreign recommendations, labelling interferon as anything from ‘not recommended’ to ‘recommended’. The other medical treatments analysed (gangliosides, ipilimumab or bevacizumab) have not

provided proven evidence of efficacy in terms of overall survival and can thus not be recommended. Moreover, none have marketing authorization for the melanoma indication.

Recommendation
Medical adjuvant treatments: 1 Given the significant progress made in disease control by a potentially effective adjuvant treatment, it is justified to encourage patients to participate in high-quality therapeutic trials. Randomized studies comprising an observation arm remain scientifically acceptable tools for testing new adjuvant treatments. 2 Monitoring without adjuvant treatment is an option. 3 The only systematic adjuvant treatment currently under discussion is that of low-dose interferon treatment, in its non-pegylated form. 4 'High-dose' interferon courses are not recommended. **(Recommendation Grade B)**

Adjuvant radiotherapy of the lymph nodes following positive dissection (Empfehlungsgrad B)

Three studies were considered following the literature analysis conducted for the 2005 recommendations: two retrospective studies and one multicentre randomized controlled study. Following N+ dissection, patients at high risk of local recurrence in the affected lymph nodes can benefit from adjuvant irradiation, proven to reduce this local relapse risk without affecting overall survival.

Recommendation
The role of radiotherapy: Adjuvant radiotherapy following N+ dissection is an option to be discussed at MCMs for patients at high risk of local recurrence (presence of capsular rupture, >3 positive lymph nodes or nodes >3 cm in diameter) without distant metastases, who cannot be included in adjuvant treatment studies. (Dose: 48–50 Gy in standard fractionation) **(Recommendation Grade B)**

Sun A et al., 2016 [5].

Cancer Care Ontario

The use of adjuvant radiation therapy for curatively resected melanoma

Fragestellung

To determine when adjuvant radiation therapy (RT) should be considered for stage I-III melanoma patients following resected curative treatment.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Systematische Literatursuche
- AGREE II framework
- Konsensprozess nur für das Gesamtdokument beschrieben: 75% des GDG Expertenpanels müssen zustimmen. Darüber hinaus muss das Report Approval Panel (RAP) (drei Personen mit methodischer Expertise) ebenfalls einstimming zustimmen.
- Externer Reviewprozess in Form einer Onlineumfrage unter Einbezug mehrerer Experten
- Keine Angabe von LoE oder GoR

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015 in Medline und Embase

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie entspricht methodisch nicht dem Niveau einer S3 Leitlinie, insbesondere da keine Angaben zum LoE und zur GoR gemacht wurden und wird aus diesem Grund nur ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

For patients at high risk for recurrence at the primary site following curative resection, adjuvant RT may be a reasonable option if adequate clear margins are unachievable.

Patients at high risk for recurrence include those with melanomas located on the head and neck, or when positive margins or satellitosis features are present.

Evidence base:

- Three retrospective single-arm cohort studies were identified that inform this recommendation. Two of these cohort studies reviewed the medical records of both primary and recurrent disease populations [1,2], while the third only assessed patients with primary head and neck melanomas [3]. The studies that inform this recommendation are of low quality, with only one focused on primary melanoma patients exclusively.

No evidence-based recommendation for adjuvant RT can be made for patients following curative resection for primary melanoma with satellites, or for recurrence at the primary melanoma site; however, based on expert opinion of the Working Group, adjuvant RT may be a reasonable option for these patients if adequate clear margins are unachievable.

Evidence base:

- Expert opinion

For patients diagnosed with desmoplastic melanoma, adjuvant RT following curative resection for the primary tumour is a reasonable option to improve local control.

Evidence base:

- There are limited low-level data to inform this recommendation. Two retrospective cohort studies compared the medical records of patients diagnosed with desmoplastic melanoma who were either treated with resection or resection plus adjuvant RT. One cohort study focused on patients with primary melanoma [4], while the other reviewed the records of patients with primary melanoma and recurrent disease [5].

No evidence-based recommendation can be made for patients following curative resection for in-transit primary melanoma or in-transit recurrences; however, based on the expert opinion of the Working Group, adjuvant RT may be considered on a case-by-case basis.

Evidence base:

- Expert opinion

Following lymphadenectomy either for stage III melanoma patients at high risk for lymph node relapse, or for all patients with nodal recurrence, adjuvant RT to the regional nodal basin is a reasonable option to improve local regional control.

Qualifiying statement:

- Patients at high risk for lymph node relapse can include those with large lymph nodes (≥3 cm), multiple involved lymph nodes (≥1 parotid, or ≥2 cervical or axillary, or ≥3 inguinal or epitrochlear), extracapsular extension, or prior recurrent disease.
- Adjuvant RT is associated with improved local regional control, but has no impact on relapse-free survival or overall survival. The benefits of adjuvant RT must be weighed against the increased probability of long-term skin and regional toxicities including lymphedema for individual patients.

Evidence base:

- A randomized controlled trial (RCT) conducted by the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) enrolled patients at high risk for lymph node field relapse and those with a first relapse within the regional nodal basin. Several retrospective (single-arm) cohort studies. The Working Group believes that adjuvant RT is a reasonable option for patients at high risk for recurrence, but cautions clinicians to weigh the increased probability of long-term toxicities for each patient.

[1] Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(4):1051-5.
[2] Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. Cancer. 2000;88(1):88-94.
[3] Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, Garden AS, Diaz EM, Jr., Gershenwald JE, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. Cancer. 2004;100(2):383-9.
[4] Strom T, Caudell JJ, Han D, Zager JS, Yu D, Cruse CW, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. Cancer. 2014;120(9):1369-78.
[5] Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, Ross MI, Zagars GK. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. Cancer. 2014;120(9):1361-8.Referenzen aus Leitlinien

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 26.03.2018

#	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 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	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 ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	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 ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardiere A, et al.** French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(4):594-602.

2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernr. 032-024OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2016. [Zugriff: 26.03.2018]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.

3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 26.03.2018]. (NICE guideline; Band 14). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence/full-guideline-pdf-250314589.

4. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 26.03.2018]. (SIGN Publication; Band 146). URL: http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf.

5. **Sun A, Souter LH, Hanna TP, Joshua AM, McWhirter E, Rajagopal S, et al.** The use of adjuvant radiation therapy for curatively resected melanoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2016. [Zugriff: 26.03.2018]. (Program in Evidence-based Care Guideline; Band 8-9). URL: https://www.cancercareontario.ca/en/file/30171/download?token=f0mxkzgf.

3. Nachreichung nach der mündlichen Anhörung vom Hauptstellungnehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Anlage III – Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	14. Januar 2019
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo® im Anwendungsgebiet I, als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Nachreichung nach der mündlichen Anhörung vom 07.01.2019 (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386) IQWiG-Berichte – Nr. 684, Dossierbewertung, A18-53, Version 1.0, 29.11.2018
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

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 57, 5. Absatz; Seite 36f.	**Auswertung des Endpunkts RFS** <u>Interpretation des Endpunkts „Rezidive“ im Rahmen der Nutzenbewertung setzt neue Analysen voraus: Zusammenfassende Kriterien für die Auswertung.</u> Das IQWiG fasst die Anforderungen für die Berücksichtigung der Analysen zum Endpunkt „Rezidive“ wie folgt zusammen: • Der Endpunkt Rezidive ist in beiden Studien gleich operationalisiert bzw. beinhaltet gleiche patientenrelevante Komponenten. • Für alle Einzelkomponenten des Endpunktes liegen Angaben vor. • Es liegen Angaben zur medianen und mittleren Beobachtungsdauer sowie zur Verteilung der Beobachtungsdauern für beide Studien vor, die zeigen, dass im indirekten Vergleich hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Studien zugrunde liegen. Oder die Auswertungen beziehen sich auf gleiche und dabei möglichst lange Zeiträume in beiden Studien. • In beiden Studien wurden gleiche und adäquate Zensierungsregeln angewendet. **Stellungnahme B-MS:** Der Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) setzt sich in den nachgereichten Analysen der Stellungnahme, gemäß Empfehlung des	

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)
	IQWiG (angepasste Operationalisierung an die Studie CA184-029), in beiden Studien aus den Komponenten lokales oder regionales Rezidiv, Fernmetastase, Erkrankung zu Studienbeginn oder Tod zusammen. Es wurden die Zensierungsregeln der Studie CA184-029 angewendet. Auch wurde zudem für die Studie CA184-029 der frühere Datenschnitt von Dezember 2013 verwendet, so dass aus den beiden Studien CA184-209 und CA209-238 nun jeweils ein Datenschnitt mit einem Mindest-Follow-Up von zwei Jahren in die Analyse eingegangen ist. Die Anteile der Patienten pro Komponente des Endpunktes RFS sind bei dieser Auswertung in der Tabelle 1 dargestellt. Die Behandlungs- und Beobachtungsdauern inklusive Mittelwert und Interquartilsabständen finden sich in Tabelle 2. Es zeigt sich, dass die Fernmetastasen anteilig den größten Anteil an den Rezidiven haben. Der Anteil ist kleiner als bei den im Dossier dargestellten Auswertungen zum fernmetastasenfreien Überleben (DMFS), in die nur die Komponenten Fernmetastase oder Tod eingehen. Dies liegt zum einen an dem in der Stellungnahme dargestellten früheren Datenschnitt für die Studie CA184-029, zum anderen im Wesentlichen daran, dass ein großer Teil der Patienten mit einem lokalen oder regionalen Rezidiv im Verlauf noch mindestens eine Fernmetastase entwickelt haben. Da das erste Ereignis beim RFS gewertet wird, weicht der Anteil an Patienten mit Fernmetastase als erstes Rezidivereignis beim RFS vom Anteil der Patienten mit Ereignis beim DMFS ab. **Fazit:** **Den größten Anteil an den Rezidiven haben Fernmetastasen, ein**	

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)
	Teil der lokalen Rezidive führt zudem im weiteren Verlauf zu Fernmetastasen. Dieser Effekt wird durch den geringen Anteil an kurativen Resektionen während der Studiendurchführung in der Studie CA209-238 bestätigt. Somit ist aus Sicht von B-MS das primäre Therapieziel, jedes Rezidiv unbedingt so lange wie möglich zu vermeiden. Nivolumab zeigt sowohl beim rezidivfreien Überleben, der Analyse der Rezidivraten als auch beim fernmetastasenfreien Überleben einen erheblichen Vorteil gegenüber der ZVT „Beobachtendes Abwarten“.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Tabelle 1: Anteile der Patienten pro Einzelkomponente des rezidivfreien Überlebens – alle randomisierten Patienten

	Gesamte Studienpopulation				**Population im Krankheitsstadium IIIb/c**			
	CA209-238		**CA184-029**		**CA209-238**		**CA184-029**	
	Nivolumab N = 453	**Ipilimumab N = 453**	**Ipilimumab N = 475**	**Placebo N = 476**	**Nivolumab N = 368**	**Ipilimumab N = 366**	**Ipilimumab N= 377**	**Placebo N= 388**
Anzahl Patienten mit Rezidiv n(%)	167 (36,9)	223 (49,2)	234 (49,3)	294 (61,8)	133 (36.1)	177 (48.4)	200 (53.1)	258 (66.5)
Typ des Rezidivs n(%)								
Erkrankung zu Studienbeginn	1 (0,2)	2 (0,4)	0	0	1 (0,3)	2 (0,5)	0	0
Loco-regionales Rezidiv	68 (15,0)	86 (19,0)	89 (18,7)	109 (22,9)	56 (15,2)	74 (20,2)	73 (19,4)	91 (23,5)
Lokales Rezidiv	33 (7,3)	47 (10,4)	N.A.	N.A.	26 (7,1)	38 (10,4)	N.A.	N.A.
Regionales Rezidiv	35 (7,7)	39 (8,6)	N.A.	N.A.	30 (8,2)	36 (9,8)	N.A.	N.A.
Fernmetastase	98 (21,6)	130 (28,7)	131 (27,6)	180 (37,8)	76 (20,7)	96 (26,2)	114 (30,2)	163 (42,0)
Tod	0	5 (1,1)	14 (2,9)	5 (1,1)	0	5 (1,4)	13 (3,4)	4 (1,0)

Tabelle 2: Behandlungs- und Beobachtungsdauer

	Gesamte Studienpopulation				Population im Krankheitsstadium IIIb/c			
	CA209-238		CA184-029		CA209-238		CA184-029	
	Nivolumab N = 452	Ipilimumab N = 453	Ipilimumab N = 471	Placebo N = 474	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 366	Ipilimumab N= 373	Placebo N= 387
Behandlungsdauer [Monate]								
Mean	8,95	5,17	9,04	16,4	9,04	5,28	8,93	14,82
Median(2)	11,50	2,73	2,10	13,82	11,50	2,76	2,10	10,74
Q1; Q3	5,55; 11,53	1,41; 11,43	1,41; 13,83	2,10; 35,88	6,01; 11,53	1,41; 11,47	1,41; 13,57	2,1; 35,68
Min; Max	0,0; 11,8	0,0; 12,2	0,0; 39,1(1)	0,0; 40,6(1)	0,0; 11,8	0,0; 12,2	0,0; 39,1(1)	0,0; 40,6(1)
SD	3,718	4,437	11,568	13,350	3,665	4,489	11,608	13,354
Beobachtungsdauer RFS [Monate]								
Mean	17,87	15,30	19,15	18,09	18,01	15,52	18,00	16,48
Median	23,15	16,66	17,12	16,07	23,15	17,92	14,46	11,09
Q1; Q3	8,15; 25,0	5,36; 24,84	5,36; 30,88	4,96; 30,06	8,46; 24,97	5,36; 24,87	4,5; 30,36	3,15; 27,86
Min; Max	0; 31,4	0; 31,1	0; 58,1	0, 55,1	0; 31,4	0; 31,1	0; 57,9	0; 54,4
SD	9,289	9,848	14,256	14,27	9,156	9,782	14,199	14,24
Beobachtungsdauer OS [Monate]								
Mean	24,20	23,71	30,33	29,33	24,16	23,67	29,76	28,69
Median	25,31	25,23	30,88	29,80	25,30	25,23	29,96	28,85
Q1; Q3	24,11; 26,94	23,52; 26,81	24,64; 38,57	22,87; 38,54	24,02; 26,94	23,69; 26,84	23,75; 38,51	19,25; 38,47
Min; Max	1,8; 31,5	1,4; 31,5	1,3; 60,3	1,1; 58,4	1,8; 31,5	1,4; 31,5	1,3; 60,3	1,1; 58,1
SD	5,057	5,765	11,625	12;413	5,123	5,841	11,924	12,971

(1) Zensierte Beobachtung

(2) Median basierend auf Kaplan-Meier-Methode