



**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 20. Dezember 2018

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekosten .....	17
4.	Verfahrensablauf .....	17
5.	Beschluss .....	19
6.	Anhang.....	28
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>35</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	35
2.	Bewertungsentscheidung .....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung .....	35
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	35
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35
2.2.4	Therapiekosten.....	35
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	44
5.2	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH .....	77

5.3	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	81
5.4	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. ....	86
5.5	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer.....	93
5.6	Stellungnahme d Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	108
5.7	Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).....	121
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>138</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	138
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	168
3.	Nachgereichte Unterlagen nach mündlicher Anhörung_Bristol-Myers Squibb.....	207

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination erstmalig am 7. Juni 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. Dezember 2016 wurden die Feststellungen zur Patientenpopulation 1b) in Ihrer Geltungsdauer bis zum 15. Juni 2017 befristet. Über die Nutzenbewertung nach Ablauf dieser Befristung hat der G-BA am 07. Dezember 2017 beschlossen und die Feststellungen zur Patientenpopulation 1b) erneut, bis zum 15. Juni 2018, befristet.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 15. Juni 2018 beim G-BA fristgerecht ein Dossier für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Begründung zur Befristung in den Beschlüssen des G-BA vom 15. Dezember 2016 und vom 07. Dezember 2017 bezogen sich ausschließlich auf Teilpopulation 1b) „Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wild-typ Tumor“. Nur diese Patientengruppe ist Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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 getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung 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 in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

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

#### Anmerkungen:

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

- Nivolumab oder Pembrolizumab

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Neben Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms von nicht-vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

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

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

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

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

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

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

Die immuntherapeutischen Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Talimogen laherparepvec sowie die Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin sind

unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen.

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

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

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

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

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

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

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, dreiarmigen Parallelgruppenstudie CA209-067, der offenen, aktiv kontrollierten Phase I Studie CA209-038 sowie der randomisierten, kontrollierten Studie CA209-170 eingereicht.

Relevant für die vorliegende Bewertung sind der Nivolumab/Ipilimumab-Arm und der Nivolumab-Arm der Studie CA209-067. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom (Stadium III oder IV gemäß AJCC<sup>2</sup>), einem bekannten BRAF-V600-Mutationsstatus und gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS<sup>3</sup> null oder eins). Insgesamt wurden 316 Patienten in den Nivolumab-Arm und 314 Patienten in den Nivolumab/Ipilimumab-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren PD-L1<sup>4</sup>-Status, BRAF<sup>5</sup>-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad.

Die Patienten erhielten in einer 12-wöchigen Induktionsphase in der Interventionsgruppe der Studie alle drei Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab. Die Vergleichsgruppe erhielt alle zwei Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle zwei Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Studie waren keine Dosisänderungen erlaubt.

Die Studienteilnehmer wurden bis zur Progression oder dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizitäten behandelt. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht erlaubt. Bei dem Auftreten einer Progression und dem Ende der Studienbehandlung wurden die Patienten entblindet.

Bezüglich der Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht erlaubt. Im Nivolumab /Ipilimumab-Arm erhielten zum Datenschnitt nach 48 Monaten 28 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie. Für diese Patientinnen und Patienten waren Pembrolizumab (9 %) und Dacarbazin (9 %) die häufigsten Folgetherapien. Im Nivolumab-Arm erhielten 42 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei Ipilimumab (30 %) und Dacarbazin (13 %) die häufigsten Folgetherapien darstellten.

Primäre Endpunkte der Studie sind progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Die Ergebnisse basieren für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den Ergebnissen des Datenschnitts zum 05. August 2018 (48-Monats-Datenschnitt), für alle anderen Endpunkte werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 24. Mai 2017 (36-Monats-Datenschnitt) herangezogen. Für das Gesamtüberleben werden ergänzend die Ergebnisse des 36-Monats-Datenschnitts dargestellt.

Darüber hinaus relevant für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des Studienteils drei und vier der offenen, aktiv kontrollierten Phase I Studie CA209-038, in denen jeweils die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen wurden. Studienteile eins und zwei sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sie nicht randomisiert sind und keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichsarm aufweisen.

In die Studie CA209-038 wurden Patientinnen und Patienten (≥ 16 Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, mit bekanntem BRAF-V600-Status sowie einem ECOG-PS von null oder eins eingeschlossen. Eingeschlossene Patientinnen und

---

<sup>2</sup> American Joint Committee on Cancer

<sup>3</sup> Eastern Cooperative Oncology Performance Status

<sup>4</sup> Programmed-Death-Ligand-1

<sup>5</sup> B-Raf proto-oncogene

Patienten für die relevanten Studienteile drei und vier durften keine Vortherapie, die auf Inhibition koregulatorischer T-Zellproteine (z. B. anti-PD-1-Antikörpertherapien) basieren, erhalten haben. Andere Vortherapien – maximal drei – waren jedoch erlaubt. Patientinnen und Patienten in Teil vier mussten mindestens eine asymptomatische Hirnmetastase aufweisen.

Insgesamt wurden für Teil drei der Studie 26 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 12 in den Nivolumab-Arm im Verhältnis 2:1 randomisiert. Für Teil vier der Studie wurden insgesamt jeweils 11 Patientinnen und Patienten in den Kombinations- bzw. dem Nivolumab-Arm im Verhältnis eins zu eins randomisiert.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte bis zur Progression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten. Nach Ermessen des Prüfarztes war eine Weiterbehandlung nach Progress möglich. Bezüglich einer Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen.

Bezüglich einer Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen. Im Nivolumab/Ipilimumab-Arm erhielten in Studienteil 3 5 von 13 (38 %) der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei Nivolumab mit 23 % die häufigste Folgetherapie darstellte. In Studienteil 4 erhielt in diesem Arm kein Patient eine Folgetherapie. In den Nivolumab-Armen beider Studienteile erhielten je 3 von 7 (43 %) Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei in beiden Studienteilen Ipilimumab (43% [Teil3] bzw. 29 % [Teil 4]) die häufigste Folgetherapie darstellte.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Erfassung verschiedener Biomarker. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen. Endpunkte zur Symptomatik oder gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Ergebnisse basieren auf einem geplanten Datenschnitt zur finalen Analyse des PFS vom 08. November 2017.

Sofern eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038 sachgerecht ist, werden die entsprechenden Ergebnisse maßgeblich berücksichtigt.

Die vom pU darüber hinaus dargestellten Daten der Studie CA209-170 sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die hier untersuchte Studienpopulation nicht hinreichend der Zielpopulation entspricht.

Wie eingangs geschildert, bezieht sich die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab auf die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Die entsprechenden, relevanten Teilpopulationen der Studie CA209-067 umfassen im Nivolumab/Ipilimumab-Arm 213 Patienten und im Nivolumab-Arm 216 Patienten. Bei Studie CA209-038 im Nivolumab/Ipilimumab-Arm 13 Patienten im dritten Studienteil bzw. drei Patienten im vierten Studienteil und im Nivolumab-Arm jeweils sieben Patienten im dritten und vierten Studienteil.

Es wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers erneut Auswertungen zur Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor präsentiert. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, dass für alle Endpunkte keine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem BRAF-V600-Mutationsstatus und der

Behandlung vorliegt und zieht zur Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation mit BRAF-V600-wildtyp die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran.

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

Der Beschluss vom 07. Dezember 2017 wurde in seiner Geltungsdauer zeitlich befristet um der seinerzeit während der Beschlussfassung erfolgten Aktualisierung der Fachinformation von Nivolumab Rechnung zu tragen. Diese Aktualisierung beinhaltete den Hinweis, dass im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression (Cut-off 1 %) ein Anstieg des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte. Diese Fachinformationsänderung basierte auf Analysen der 36-Monatsdaten zum Gesamtüberleben bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 % auf den Tumorzellmembranen. Diese für die Nutzenbewertung potentiell relevanten Auswertungen wurden dem G-BA seinerzeit für die bewertungsgegenständliche Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor nicht vorgelegt. Den mit der ausgesprochenen Befristung des Beschlusses vom 07. Dezember 2017 verbundenen Auflagen, insbesondere hinsichtlich Subgruppenanalysen für das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus mit 1 %-Cut-off und 5 %-Cut-off sowohl für die Gesamtpopulation der Studie CA209-067 als auch für die Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor kommt der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Verfahren nach.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben (OS) war in beiden herangezogenen Studien definiert als die Zeit von Randomisierung bis Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Die Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studien ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,86 [95 %-KI: 0,67; 1,11]).

Bezüglich des Subgruppenmerkmals PD-L1-Status ergab keine der durchgeführten Analysen zum Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert > 0,05) zwischen den Subgruppen, unabhängig vom berücksichtigten Schwellenwert (< 1 % vs. ≥ 1 %, < 5 % vs. ≥ 5 % und < 10 % vs. ≥ 10 %) und unabhängig davon, ob die Gesamtpopulation der Studie CA209-067 oder die bewertungsgegenständliche Teilpopulation mit BRAF-V600-Wildtyp betrachtet wird.

Die Fachinformation stellt auf die Ergebnisse der Subpopulation mit einem PD-L1-Expressions-Schwellenwert von < 1% zugunsten der Kombinationstherapie ab, dabei liegt

allerdings auf Basis der zur Nutzenbewertung vorgelegten Daten weder eine statistisch signifikante Effektinteraktion anhand des PD-L1-Status vor, noch handelt es sich hierbei um die bewertungsgegenständliche Teilpopulation der BRAF-V600-wildtyp Patienten.

Der pharmazeutische Unternehmer reichte mit seiner schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Analysen zum Gesamtüberleben basierend auf einem gewichteten Log-Rank-Test und einem zeitabhängigen Cox-Modell ein. Er argumentiert, dass diese Methodik im vorliegenden Fall geeigneter sei Unterschiede im Kurvenverlauf der Kaplan-Meier Kurven zu detektieren, insbesondere da die statistische Power der Analyse höher sei.

Es handelt sich um vom pharmazeutischen Unternehmer post-hoc durchgeführte Analysen, bei denen zum einen durch die Verwendung eines zeitabhängigen Cox-Modells die Randomisierung der Studie gebrochen wird, zum anderen gehen durch diese Methodik im Studienverlauf früher aufgetretene Todesfälle weniger stark gewichtet als später aufgetretene Todesfälle in die Analyse ein. Der G-BA berücksichtigt diese Analysen daher nicht.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist auf Basis der vorliegenden Daten ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab nicht belegt.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

PFS war in der Studie CA209-067 definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und erster dokumentierter Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignete.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich für den 36-Monats-Datenschnitt (HR: 0,86 [95 %-KI: 0,67; 1,10]; p-Wert 0,243) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

#### *EORTC-QLQ-C30*

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

Für die Nutzenbewertung werden Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung) basierend auf einer MID von 10 Punkten herangezogen, dabei zeigte sich allein für die Symptomskala Obstipation (16 % vs. 9,7 %, HR: 1,82 [95 %-KI: 1,06; 3,14], p-Wert 0,031) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen, zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

#### *Visuelle Analogskala EQ-5D*

Der Gesundheitszustand der Studienpatienten in Studie CA209-067 wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst.

Auf Grundlage der vorgelegten Responderanalysen unter Berücksichtigung einer MID von 7 oder 10 Skalenpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend liegen für die Endpunktkategorie Morbidität keine positiven Ergebnisse für die Kombinationstherapie vor. Allein für die Symptomskala Obstipation liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vor.

#### Lebensqualität

##### *EORTC-QLQ-C30*

Die Lebensqualität wurde nur in Studie CA209-067 mittels der Symptomskalen des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfasst. Die Erhebung erfolgte analog der der Krankheitssymptomatik. Für die Nutzenbewertung werden auch hier die Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung) basierend auf einer MID von 10 Punkten herangezogen.

Für die Skala kognitive Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (29,6 % vs. 23,1 %, HR: 1,48 [95 %-KI: 1,02; 2,15]; p-Wert 0,039).

#### Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden Auswertungen ohne Ereignisse, die auf einer Progression der Grunderkrankungen beruhen, herangezogen. Die Nachbeobachtung erfolgte in der Studie CA209-067 für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) bis 100 Tage und für Abbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende, in der Studie und CA209-038 für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und schweren UE (CTCAE Grad 3-4) und für Abbruch wegen UE bis 100 Tage.

Für die Endpunkte zur Kategorie Nebenwirkungen liegen für beide Studien Ereigniszeitanalysen vor, die metaanalytisch zusammengefasst werden (die Diskrepanz in der Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt Abbruch wegen UE beeinflusst das Ergebnis der Metaanalyse nicht relevant).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab (HR: 2,95 [2,28; 3,81];

p-Wert k. A.). Unter Nivolumab allein trat ein SUE in der Studie CA209-067 im Median 19,4 Monate später auf als unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

#### *Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)*

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab (HR: 2,37 [1,88; 2,99]; p-Wert k. A.). Unter Nivolumab allein trat ein schweres UE (CTCAE Grad 3-4) in der Studie CA209-067 im Median 8,6 Monate später auf als unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

#### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab (HR: 4,12 [95 %-KI: 2,78; 6,10]; p-Wert k. A.).

#### *Spezifische UE*

Für spezifische UE liegen weiterhin keine verwertbaren Daten vor.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 4), die bei  $\geq 5$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, werden im Beschluss dargestellt.

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

#### Gesamtbewertung / Fazit

In der Gesamtbetrachtung aller im Nutzenbewertungsverfahren verfügbar gemachten Daten ergeben sich für den G-BA ausschließlich negative Effekte für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wt-Melanom lassen sich erhebliche Nachteile insbesondere für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) sowie Abbruch wegen UE feststellen. Zudem sind statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Skala „Obstipation“ des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens in der Endpunktkategorie Morbidität sowie in der Skala „Kognitive Funktion“ in der Endpunktkategorie Lebensqualität vorhanden.

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

Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wildtyp-Melanom abgeleitet werden.

Der G-BA folgt vielmehr dem Bewertungsergebnis des IQWiG aus der Dossierbewertung A18-40 vom 13. September 2018 und stellt gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass

der Nutzen einer Kombinationstherapie von Nivolumab und Ipilimumab für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor geringer ist als der Nutzen einer Monotherapie mit Nivolumab. Dieses Bewertungsergebnis widerspricht nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV), da deren Aussagen sich auf die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bezieht, und somit sowohl therapienaive und vorbehandelte Patienten, als auch BRAF-Mutations-positive und -wildtyp-Patienten betrachtet werden. Zudem wurden bei der Zulassung alle Studienarme der Studie CA209-067 berücksichtigt, im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden hingegen, anders als von der Zulassungsbehörde, ausschließlich die Ergebnisse für die Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor der Studie CA209-067 berücksichtigt, die entweder eine Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab oder eine Nivolumab-Monotherapie erhalten haben. Darüber hinaus bezieht der G-BA die Daten zum Gesamtüberleben des 48-Monats-Datenschnitts der Studie CA209-067 in seine Bewertung mit ein.

Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab für therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wildtyp-Melanom einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Endpunktübergreifend liegt für die Studien CA209-067 und CA209-038 jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Patientenberichtete Endpunkte wurden in der Studie CA206-067 verblindet erhoben, jedoch ist die Beobachtungsdauer für den EORTC-QLQ-C30 an die Behandlungsdauer geknüpft, wodurch Daten im späteren Studienverlauf fehlen. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt folglich als hoch anzusehen.

Letzteres trifft auch für die unerwünschten Ereignisse hinsichtlich der Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) in der Studie CA209-067 zu. Zudem können für diese Endpunkte informative Abbruchgründe nicht ausgeschlossen werden. Allein für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für die Studie CA209-038 ergibt sich hingegen auch für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial.

Aus den genannten Gründen und unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen in der unverblindeten Studie CA209-038, stuft der G-BA die Aussagesicherheit der Ergebnisse als „Hinweis“ ein.

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

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

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 07. November 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

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

Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.

Eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab kann unter Berücksichtigung des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2018).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nivolumab	Initiale Behandlung: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab	Initiale Behandlung: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Nivolumab	Folgebehandlung: 1 x pro 14-Tage-Zyklus (3	20	1	20

	Wochen nach letzter Dosis der Initialbehandlung)			
	oder			
	Folgebehandlung: 1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der Initialbehandlung)	10	1	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation 1 b)				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Initiale Behandlung: 1 mg/kg KG	77 mg	2 x 40 mg	4	8 DFL à 40 mg
Ipilimumab	Initiale Behandlung: 3 mg/kg KG	231 mg	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 DFL à 50 mg 4 DFL à 200 mg
Nivolumab	Folgebehandlung: 240 mg	240 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	20	20 DFL à 40 mg 40 DFL à 100 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	2 x 40 mg 4 x 100 mg	10	20 DFL à 40 mg 40 DFL à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation 1 b)					
Nivolumab	240 mg	240	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 DFL à 40 mg 52 DFL à 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	oder				
	480 mg	480 mg	2 x 40 mg 4 x 100 mg	14	26 DFL à 40 mg 52 DFL à 100 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 DFL à 100 mg

Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab 40 mg	1 DFL	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Nivolumab 100 mg	1 DFL	1291,17 €	1,77 €	70,88 €	1218,52 €
Ipilimumab 50 mg	1 DFL	3957,73 €	1,77 €	222,75 €	3733,21 €
Ipilimumab 200 mg	1 DFL	15658,95 €	1,77 €	891,01 €	14766,17 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Patientenpopulation 1 b)					
Nivolumab 40 mg	1 DFL	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Nivolumab 100 mg	1 DFL	1291,17 €	1,77 €	70,88 €	1218,52 €
Pembrolizumab 100 mg	1 DFL	3234,94 €	1,77 €	181,48 €	3051,69 €

Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelmäßig 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. regelmäßige 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 regelmäßigen 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**

Am 15. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

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

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. November 2018 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Dezember 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	30. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. November 2018 20. November 2018 4. Dezember 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



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

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Nivolumab enthaltenen Feststellungen in der Fassung der Beschlüsse vom 7. Dezember 2017 und 15. Dezember 2016 bleiben unter Aufhebung der Befristung nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:**

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

- „1. Beschluss vom: 15. Dezember 2016  
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016  
BAnz AT 11.01.2017 B4
2. Beschluss vom: 7. Dezember 2017  
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2017  
BAnz AT 04.01.2018 B6
3. Beschluss vom: 20. Dezember 2018  
In Kraft getreten am: 20. Dezember 2018  
BAnz AT 18.01.2019 B4”

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab oder Pembrolizumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab:**

Hinweis auf einen geringeren Nutzen

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

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

Studie CA209-067: Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab<sup>a</sup>

Studie CA209-038: (Studienteil 3 und 4): Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab<sup>a</sup>

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
<i>Studie CA209-067</i>					
48-Monats-DS	213	42,15 [27,60; n. b.] 107 (50,2)	216	33,28 [23,43; n. b.] 121 (56,0)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,353
<i>Studie CA209-038</i>					

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	n. e. [15,90; n. b.] 5 (38,5)	7	22,67 [2,53; n. b.] 3 (42,9)	0,71 [0,17; 2,98]; 0,639
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	n. e. 0 (0)	7	n. e. [2,17; n. b.] 3 (42,9)	n. b.
<b>Gesamt</b>					0,86 [0,67; 1,11]; k. A.
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS (ergänzend dargestellt)	213	39,06 [27,60; n.e.] 104 (48,8)	216	34,37 [23,46; n.e.] 115 (53,2)	0,90 [0,69; 1,18] 0,442
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS <sup>b</sup>	213	11,17 [8,34; 20,04] 122 (57,3)	216	7,89 [4,21; 14,29] 132 (61,1)	0,86 [0,67; 1,10] 0,243
<i>Studie CA209-038</i>					
Es liegen keine Ergebnisse vor.					
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30):					
<i>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</i>					
Fatigue	213	25,7 [18,3; n. b.] 85 (39,9)	216	23,8 [11,2; 36,7] 101 (46,8)	1,02 [0,77; 1,37]; 0,880
Übelkeit und Erbrechen	213	44,2 [44,2; n. b.] 34 (16,0)	216	n. e. 33 (15,3)	1,15 [0,71; 1,86]; 0,561
Schmerz	213	39,5 [27,1; n. b.] 68 (31,9)	216	38,7 [35,6; n. e.] 64 (29,6)	1,30 [0,92; 1,83]; 0,137
Dyspnoe	213	40,4 [38,3; n. b.] 51 (23,9)	216	n. e. 40 (18,5)	1,44 [0,95; 2,18]; 0,084
Schlaflosigkeit	213	n. e. [40,6; n. b.] 40 (18,8)	216	n. e. 46 (21,3)	1,04 [0,68; 1,58]; 0,872
Appetitminderung	213	44,2 [40,6; n. b.] 45 (21,1)	216	n. e. 47 (21,8)	1,06 [0,70; 1,60]; 0,780

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert; Absolute Differenz
Obstipation	213	n. e. 34 (16,0)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 21 (9,7)	1,82 [1,06; 3,14]; 0,031
Diarrhö	213	n. e. 27 (12,7)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 20 (9,3)	1,54 [0,86; 2,75]; 0,144
<i>Studie CA209-038</i>					
nicht erhoben					
<b>Gesundheitszustand:</b>					
<i>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</i>					
EQ-5D VAS (MID 7 Punkte) <sup>b</sup>	213	35,9 [22,6; n. b.] 79 (37,1)	216	38,7 [30,6; n. b.] 79 (36,6)	1,20 [0,88; 1,65]; 0,254
EQ-5D VAS (MID 10 Punkte) <sup>b</sup>	213	35,9 [27,1; 45,3] 76 (35,7)	216	41,4 [31,3; n. b.] 79 (36,6)	1,21 [0,87; 1,68]; 0,254
<i>Studie CA209-038</i>					
nicht erhoben					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30):</b>					
<i>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</i>					
Globaler Gesundheits-status	213	40,6 [29,2; n. b.] 72 (33,8)	216	38,7 [36,7; n. b.] 71 (32,9)	1,26 [0,91; 1,76]; 0,165
Körperliche Funktion	213	44,2 [28,1; n. b.] 70 (32,9)	216	n. e. [37,8; n. b.] 66 (30,6)	1,26 [0,90; 1,77]; 0,178
Rollenfunktion	213	36,6 [17,5; n. b.] 79 (37,1)	216	38,7 [28,0; n. b.] 83 (38,4)	1,15 [0,84; 1,56]; 0,380
Emotionale Funktion	213	44,2 [44,2; n. b.] 38 (17,8)	216	n. e. 32 (14,8)	1,43 [0,89; 2,31]; 0,141
Kognitive Funktion	213	42,8 [33,6; n. b.] 63 (29,6)	216	n. e. 50 (23,1)	1,48 [1,02; 2,15]; 0,039
Soziale Funktion	213	40,6 [25,4; n. e.] 71 (33,3)	216	n. e. [39,0; n. b.] 60 (27,8)	1,38 [0,98; 1,95]; 0,065
<i>Studie CA209-038</i>					
nicht erhoben					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)					

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert; Absolute Differenz
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	0,23 [0,16; 0,30] 210 (99,1)	215	0,36 [0,26; 0,46] 212 (98,6)	-
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	0,46 [0,13; 0,72] 13 (100)	7	0,49 [0,03; 0,95] 7 (100)	-
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	0,26 [0,07; 0,26] 3 (100)	7	0,07 [0,03; 0,49] 7 (100)	-
<b>SUE</b>					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	2,10 [1,74; 2,60] 159 (75,0)	215	21,52 [16,76; 36,83] 93 (43,3)	2,88 [2,22; 3,75]; < 0,001 19,42 Monate
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	1,91 [0,79; n. b.] 9 (69,2)	7	n. e. 0 (0)	n. b.
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	2,04 [0,26; n. b.] 2 (66,7)	7	14,26 [0,23; n. b.] 3 (42,9)	2,73 [0,38; 19,74]; 0,299
<b>Gesamt</b>					
					2,95 [2,28; 3,81]; k. A.
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)</b>					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	2,00 [1,64; 2,53] 169 (79,7)	215	10,61 [7,43; 17,94] 125 (58,1)	2,32 [1,83; 2,94]; < 0,001 8,61 Monate
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	2,10 [0,76; 7,89] 10 (76,9)	7	n. e. [2,30; n. b.] 2 (28,6)	3,70 [0,81; 16,93]; 0,071
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	1,81 [0,26; 5,06] 3 (100)	7	14,32 [0,23; 28,29] 5 (71,4)	4,20 [0,69; 25,46]; 0,090
<b>Gesamt</b>					
					2,37 [1,88; 2,99]; k. A.
<b>Therapieabbruch wegen UE</b>					
<i>Studie CA209-067</i>					

Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert; Absolute Differenz
36-Monats-DS	212	15,05 [7,06; 34,53] 97 (45,8)	215	n. e. 31 (14,4)	4,17 [2,78; 6,27]; < 0,001
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	n. e. [1,84; n. b.] 6 (46,2)	7	n. e. [16,10; n. b.] 1 (14,3)	3,58 [0,43; 30,01]; 0,209
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	n. e. [5,06; n. b.] 1 (33,3)	7	n. e. [2,83; n. b.] 1 (14,3)	1,49 [0,09; 23,94]; 0,777
<i>Gesamt</i>					
					4,12 [2,78; 6,10]; k. A.

Endpunkt SOC (ggf. PT)	Interventionsgruppe Ipilimumab + Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Nebenwirkungen zur Studie CA209-067, 36-Monats-DS</b>				
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 - 4) die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Ermüdung)	212	26 (12,3)	215	12 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Kolitis)	212	46 (21,7)	215	31 (14,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	212	16 (7,5)	215	4 (1,9)
Untersuchungen (z.B. Lipase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht)	212	70 (33,0)	215	24 (11,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	212	20 (9,4)	215	11 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	212	25 (11,8)	215	7 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	212	13 (6,1)	215	14 (6,5)

Endpunkt SOC (ggf. PT)	Interventionsgruppe Ipilimumab + Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	212	23 (10,8)	215	9 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	212	13 (6,1)	215	10 (4,7)
Endokrine Erkrankungen	212	15 (7,1)	215	4 (1,9)
Gefäßerkrankungen	212	11 (5,2)	215	9 (4,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (z.B. Progression eines malignen Neoplasmas)	212	9 (4,2)	215	29 (13,5)

**Verweise:**  
a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A18-40), sofern nicht anders indiziert  
b: Daten aus: Dossier Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Melanom) Modul 4E vom 14. Juni 2018

**Verwendete Abkürzungen:**  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

#### 4. Unter „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden die Feststellungen wie folgt gefasst:

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

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

Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.

Eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab kann unter Berücksichtigung des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab <sup>1</sup>	62 543,12 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Gesamt	136 540,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenpopulation 1 b)	
Nivolumab (14-Tage-Zyklus oder 28-Tage-Zyklus)	76 179,48 €
Pembrolizumab	103 757,46 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)

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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab plus Ipilimumab					
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
<b>Gesamt:</b>					<b>1 278 € - 1 988 €</b>

<sup>1</sup> Beinhaltet die Kosten der Initialphase sowie der Folgebehandlung (die Kosten sind identisch für den 14- und 28-Tage-Zyklus).

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation 1 b)					
Nivolumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Nivolumab (28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Dezember 2018 in Kraft.**

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

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 18. Januar 2019  
BAnz AT 18.01.2019 B4  
Seite 1 von 7

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Nivolumab  
(Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf)**

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Nivolumab enthaltenen Feststellungen in der Fassung der Beschlüsse vom 7. Dezember 2017 und 15. Dezember 2016 bleiben unter Aufhebung der Befristung nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

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

- „1. Beschluss vom: 15. Dezember 2016  
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016  
BAnz AT 11.01.2017 B4
2. Beschluss vom: 7. Dezember 2017  
In Kraft getreten am: 7. Dezember 2017  
BAnz AT 04.01.2018 B6
3. Beschluss vom: 20. Dezember 2018  
In Kraft getreten am: 20. Dezember 2018  
BAnz AT 18.01.2019 B4“

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab oder Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab:

Hinweis auf einen geringeren Nutzen

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

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

Studie CA209-067: Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab<sup>a</sup>

Studie CA209-038: (Studienteil 3 und 4): Nivolumab plus Ipilimumab vs. Nivolumab<sup>a</sup>

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



Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
<i>Studie CA209-067</i>					
48-Monats-DS	213	42,15 [27,60; n. b.] 107 (50,2)	216	33,28 [23,43; n. b.] 121 (56,0)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,353
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	n. e. [15,90; n. b.] 5 (38,5)	7	22,67 [2,53; n. b.] 3 (42,9)	0,71 [0,17; 2,98]; 0,639
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	n. e. 0 (0)	7	n. e. [2,17; n. b.] 3 (42,9)	n. b.
<b>Gesamt</b>					0,86 [0,67; 1,11]; k. A.
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS (ergänzend dargestellt)	213	39,06 [27,60; n. e.] 104 (48,8)	216	34,37 [23,46; n. e.] 115 (53,2)	0,90 [0,69; 1,18]; 0,442
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben</b>					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS <sup>b</sup>	213	11,17 [8,34; 20,04] 122 (57,3)	216	7,89 [4,21; 14,29] 132 (61,1)	0,86 [0,67; 1,10]; 0,243
<i>Studie CA209-038</i>					
Es liegen keine Ergebnisse vor.					
<b>Symptomskalen (EORTC QLQ-C30):</b>					
<i>Studie CA209-067, 36-Monats-DS</i>					
Fatigue	213	25,7 [18,3; n. b.] 85 (39,9)	216	23,8 [11,2; 36,7] 101 (46,8)	1,02 [0,77; 1,37]; 0,880
Übelkeit und Erbrechen	213	44,2 [44,2; n. b.] 34 (16,0)	216	n. e. 33 (15,3)	1,15 [0,71; 1,86]; 0,561
Schmerz	213	39,5 [27,1; n. b.] 68 (31,9)	216	38,7 [35,6; n. e.] 64 (29,6)	1,30 [0,92; 1,83]; 0,137
Dyspnoe	213	40,4 [38,3; n. b.] 51 (23,9)	216	n. e. 40 (18,5)	1,44 [0,95; 2,18]; 0,084
Schlaflosigkeit	213	n. e. [40,6; n. b.] 40 (18,8)	216	n. e. 46 (21,3)	1,04 [0,68; 1,58]; 0,872



Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Appetitminderung	213	44,2 [40,6; n. b.] 45 (21,1)	216	n. e. 47 (21,8)	1,06 [0,70; 1,60]; 0,780
Obstipation	213	n. e. 34 (16,0)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 21 (9,7)	1,82 [1,06; 3,14]; 0,031
Diarrhö	213	n. e. 27 (12,7)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 20 (9,3)	1,54 [0,86; 2,75]; 0,144

*Studie CA209-038*

nicht erhoben

Gesundheitszustand:

*Studie CA209-067, 36-Monats-DS*

EQ-5D VAS (MID 7 Punkte) <sup>b</sup>	213	35,9 [22,6; n. b.] 79 (37,1)	216	38,7 [30,6; n. b.] 79 (36,6)	1,20 [0,88; 1,65]; 0,254
EQ-5D VAS (MID 10 Punkte) <sup>b</sup>	213	35,9 [27,1; 45,3] 76 (35,7)	216	41,4 [31,3; n. b.] 79 (36,6)	1,21 [0,87; 1,68]; 0,254

*Studie CA209-038*

nicht erhoben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30):

*Studie CA209-067, 36-Monats-DS*

Globaler Gesundheitsstatus	213	40,6 [29,2; n. b.] 72 (33,8)	216	38,7 [36,7; n. b.] 71 (32,9)	1,26 [0,91; 1,76]; 0,165
Körperliche Funktion	213	44,2 [28,1; n. b.] 70 (32,9)	216	n. e. [37,8; n. b.] 66 (30,6)	1,26 [0,90; 1,77]; 0,178
Rollenfunktion	213	36,6 [17,5; n. b.] 79 (37,1)	216	38,7 [28,0; n. b.] 83 (38,4)	1,15 [0,84; 1,56]; 0,380
Emotionale Funktion	213	44,2 [44,2; n. b.] 38 (17,8)	216	n. e. 32 (14,8)	1,43 [0,89; 2,31]; 0,141
Kognitive Funktion	213	42,8 [33,6; n. b.] 63 (29,6)	216	n. e. 50 (23,1)	1,48 [1,02; 2,15]; 0,039
Soziale Funktion	213	40,6 [25,4; n. e.] 71 (33,3)	216	n. e. [39,0; n. b.] 60 (27,8)	1,38 [0,98; 1,95]; 0,065

*Studie CA209-038*

nicht erhoben



Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UE (ergänzend dargestellt)</b>					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	0,23 [0,16; 0,30] 210 (99,1)	215	0,36 [0,26; 0,46] 212 (98,6)	-
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	0,46 [0,13; 0,72] 13 (100)	7	0,49 [0,03; 0,95] 7 (100)	-
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	0,26 [0,07; 0,26] 3 (100)	7	0,07 [0,03; 0,49] 7 (100)	-
<b>SUE</b>					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	2,10 [1,74; 2,60] 159 (75,0)	215	21,52 [16,76; 36,83] 93 (43,3)	2,88 [2,22; 3,75]; < 0,001 19,42 Monate
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	1,91 [0,79; n. b.] 9 (69,2)	7	n. e. 0 (0)	n. b.
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	2,04 [0,26; n. b.] 2 (66,7)	7	14,26 [0,23; n. b.] 3 (42,9)	2,73 [0,38; 19,74]; 0,299
<b>Gesamt</b>					2,95 [2,28; 3,81]; k. A.
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 4)</b>					
<i>Studie CA209-067</i>					
36-Monats-DS	212	2,00 [1,64; 2,53] 169 (79,7)	215	10,61 [7,43; 17,94] 125 (58,1)	2,32 [1,83; 2,94]; < 0,001 8,61 Monate
<i>Studie CA209-038</i>					
Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	2,10 [0,76; 7,89] 10 (76,9)	7	n. e. [2,30; n. b.] 2 (28,6)	3,70 [0,81; 16,93]; 0,071
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	1,81 [0,26; 5,06] 3 (100)	7	14,32 [0,23; 28,29] 5 (71,4)	4,20 [0,69; 25,46]; 0,090
<b>Gesamt</b>					2,37 [1,88; 2,99]; k. A.



Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	

Therapieabbruch wegen UE

*Studie CA209-067*

36-Monats-DS	212	15,05 [7,06; 34,53] 97 (45,8)	215	n. e. 31 (14,4)	4,17 [2,78; 6,27]; < 0,001
--------------	-----	-------------------------------------	-----	--------------------	-------------------------------

*Studie CA209-038*

Teil 3 DS vom 08.11.2017	13	n. e. [1,84; n. b.] 6 (46,2)	7	n. e. [16,10; n. b.] 1 (14,3)	3,58 [0,43; 30,01]; 0,209
Teil 4 DS vom 08.11.2017	3	n. e. [5,06; n. b.] 1 (33,3)	7	n. e. [2,83; n. b.] 1 (14,3)	1,49 [0,09; 23,94]; 0,777
<b>Gesamt</b>					4,12 [2,78; 6,10]; k. A.

Endpunkt SOC (ggf. PT)	Interventionsgruppe Ipilimumab + Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)

Nebenwirkungen zur Studie CA209-067, 36-Monats-DS

Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 4) die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z. B. Ermüdung)	212	26 (12,3)	215	12 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Diarrhoe, Kolitis)	212	46 (21,7)	215	31 (14,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	212	16 (7,5)	215	4 (1,9)
Untersuchungen (z. B. Lipase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht)	212	70 (33,0)	215	24 (11,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	212	20 (9,4)	215	11 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	212	25 (11,8)	215	7 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	212	13 (6,1)	215	14 (6,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	212	23 (10,8)	215	9 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	212	13 (6,1)	215	10 (4,7)
Endokrine Erkrankungen	212	15 (7,1)	215	4 (1,9)
Gefäßerkrankungen	212	11 (5,2)	215	9 (4,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (z. B. Progression eines malignen Neoplasmas)	212	9 (4,2)	215	29 (13,5)



Verweise:

- a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A18-40), sofern nicht anders indiziert
- b: Daten aus: Dossier Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Melanom) Modul 4E vom 14. Juni 2018

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

**4. In Nummer „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden die Feststellungen wie folgt gefasst:**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

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

Patienten, die mit OPDIVO® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit OPDIVO® informiert werden.

Eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab kann unter Berücksichtigung des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab <sup>1</sup>	62 543,12 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Gesamt	136 540,64 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenpopulation 1b)

Nivolumab (14-Tage-Zyklus oder 28-Tage-Zyklus)	76 179,48 €
Pembrolizumab	103 757,46 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)

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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab plus Ipilimumab					
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1 704 €
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €

Gesamt: 1 278 € bis 1 988 €

<sup>1</sup> Beinhaltet die Kosten der Initialphase sowie der Folgebehandlung (die Kosten sind identisch für den 14- und 28-Tage-Zyklus).



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation 1b)					
Nivolumab (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €
Nivolumab (28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Dezember 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Juni 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 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf)  
Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.09.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.10.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-370)

- [Modul 1 \(451,1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2467/2018-06-14\\_Modul1\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2467/2018-06-14_Modul1_Nivolumab.pdf))
- [Modul 2 \(640,7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2468/2018-06-14\\_Modul2\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2468/2018-06-14_Modul2_Nivolumab.pdf))

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/372/>

17.09.2018

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf gemäß § 35a SGB V)

- **Modul 3 (1,6 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2469/2018-06-14\\_Modul3E\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2469/2018-06-14_Modul3E_Nivolumab.pdf))
- **Modul 4 (11,5 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2470/2018-06-14\\_Modul4E\\_Nivolumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2470/2018-06-14_Modul4E_Nivolumab.pdf))
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO (8,3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2471/Unterlage-nach-Kapitel5\\_%C2%A7-17-Abs1-VerfO\\_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab\\_D-70.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2471/Unterlage-nach-Kapitel5_%C2%A7-17-Abs1-VerfO_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab_D-70.pdf))

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,3 MB, PDF) ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2473/2018-06-15\\_Informationen-zVT\\_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab\\_D-370.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2473/2018-06-15_Informationen-zVT_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab_D-370.pdf))

#### **Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Nivolumab (Opdivo®):**

##### **Melanom**

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

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

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

- Nivolumab oder Pembrolizumab

Stand der Information: Juli 2017

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 17.09.2018 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung IQWiG (2,1 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2472/2018-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab\\_D-370.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2472/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombination-Ipilimumab_D-370.pdf))

#### **Stellungnahmeverfahren**

##### **Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/372/>

17.09.2018

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.10.2018
- Mündliche Anhörung: 05.11.2018  
Bitte melden Sie sich bis zum 29.10.2018 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/) (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/17-96-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
(http://www.g-ba.de/downloads/17-96-3529/2013-11-14\_AnIII\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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 **08.10.2018** 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)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Nivolumab%20-%202018-06-15-D-370) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2018-06-15-D-370*). 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 05.11.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.10.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/)  
(http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/)
- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/372/)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/372/>

17.09.2018

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf)**

(<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 01.09.2018 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/381/>)

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 05.11.2018 um 11:00 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<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	08.10.2018
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.10.2018
Roche Pharma AG	08.10.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	08.10.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	08.10.2018
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	08.10.2018
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	08.10.2018

### 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						
Kupas Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Neugebauer Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Sickmann Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Nouvertné Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Weißflog, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dörfer Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Bender, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Hofmann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Rasch Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Wille, Hr. Dr.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						

Hauschild, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Garbe, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Datum	08. Oktober 2018
	Nivolumab/Opdivo® im Anwendungsgebiet E des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-370) IQWiG-Berichte – Nr. 665, Dossierbewertung, A18-40, Version 1.0, 13.09.2018
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

## 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.	

## Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Folgende spezifische Aspekte werden in dieser Stellungnahme vorrangig adressiert:

- **Fehlende Power des Vergleichs und langfristige Wirksamkeit von Nivolumab+Ipilimumab**

Im Dossier wurden zum Gesamtüberleben (OS) sowohl die Ergebnisse des 36-Monats-Datenschnitts als auch die des 48-Monats-Datenschnitts dargestellt. Es zeigt sich zu beiden Datenschnitten ein deutlich positiver Trend im Gesamtüberleben zugunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab, der allerdings mit dem klassischen Log-Rank-Test für proportionale Hazards nicht statistisch signifikant ist ( $p > 0,05$ ). Wie bereits im Dossier ausgeführt, war die Studie CA209-067 für den Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab nicht geplant – mit gutem Grund: Zum Zeitpunkt des ersten Patienteneinschlusses in die CA209-067 (11.06.2013) hatte sowohl die Kombination Nivolumab+Ipilimumab als auch Nivolumab als Monotherapie den Status einer Prüfsubstanz. Ihre Zulassung erfolgte erst rund drei bzw. zwei Jahre später. Allein Ipilimumab war zum Beginn dieser Phase III-Studie zugelassen und musste damit zwangsläufig die Referenzsubstanz auch für die Fallzahlplanung sein. So waren die Fallzahlplanung und die Zeitpunkte der geplanten Datenschnitte explizit nur für den Vergleich gegenüber Ipilimumab, dem damaligen Therapiestandard, ausgelegt. Dementsprechend ist der Vergleich gegenüber Nivolumab nicht ausreichend gepowert und es gibt auch keinen präspezifizierten Datenschnitt für diesen Vergleich. Um den Powerverlust auszugleichen, der sich auch durch die meta-analytische Zusammenfassung mit der sehr kleinen Studie CA209-038 nicht auflösen lässt, werden zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzliche Analysen herangezogen.

So fällt beim Vergleich dieser zwei potenten Therapien eine erst verhältnismäßig späte Separierung der Kaplan-Meier-Kurven im OS auf; dies ist ein typischer Kurvenverlauf für Immunonkologika, welche durch einen verzögerten Wirkungseintritt gekennzeichnet sind. Dies gilt insbesondere auch für die zusätzliche Effektivität von Ipilimumab, so dass sich der Vorteil der Kombinationstherapie erst im späteren Zeitverlauf zeigt. Bei solchen nicht-proportionalen Hazards stellen gewichtete Log-Rank-Tests und zeitabhängige Cox-Modelle adäquate Analysemethoden dar, um Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im langfristigen Vergleich mit höherer Sensitivität aufzudecken. Durch die größere Power der in dieser Situation geeigneteren Analysemethoden zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab hinsichtlich des Gesamtüberlebens für die Gesamtpopulation zum üblichen Signifikanzniveau von 5 %. Auch für die BRAFwt-Teilpopulation ist dieser Vorteil bei Betrachtung des Signifikanzniveaus von 15 %, welches im Rahmen der Anhebungsregel angewendet wird, statistisch signifikant. Insgesamt liegt somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab vor.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36 und S. 45 f., Abschnitt 2.5.2	<p><b>Ableitung des Zusatznutzens für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</b></p> <p><u>Anmerkung: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</u></p> <p>Das IQWiG schlägt als Bewertungsergebnis von Nivolumab+Ipilimumab auf Basis der Ergebnisse der Metaanalyse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-067 und der Studie CA209-038 (Teil 3 + 4) einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen vor.</p> <p>Im Gegensatz dazu leitet Bristol-Myers Squibb (B-MS) im vorgelegten Dossier, basierend auf den Daten des 36-Monats- und 48-Monats-Datenschnitts der pivotalen Zulassungsstudie CA209-067 sowie der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038, einen <b>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> für Nivolumab+Ipilimumab ab.</p> <p>Dies beruht gemäß Modul 4 des Dossiers [1] vorwiegend auf einem deutlichen, positiven Trend für das Gesamtüberleben (OS) zugunsten der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab. Dem Vorteil beim Gesamtüberleben stehen Nachteile bei unerwünschten Ereignissen (UE) gegenüber, allerdings ohne Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch die European Medicines Agency (EMA) kommt in ihrer Bewertung der Studienergebnisse zu dem Schluss, dass zu keinem Zeitpunkt der Behandlung eine negative Nutzen-Risiko-Bilanz vorliegt. Diese Abschätzung beruht, analog zum Nutzenbewertungsverfahren, unter anderem auf dem Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie.</p> <p>B-MS legt im Rahmen dieser Stellungnahme neue Analysen zum Gesamtüberleben vor, die den Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab bestätigen. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargelegt.</p> <p>Die lediglich deskriptiv geplante Analyse in der Studie CA209-067 (Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab) und auch die Meta-Analyse mit der kleinen Studie CA209-038 (n = 21 im Nivolumab-Arm, n = 35 im Nivolumab+Ipilimumab-Arm) haben bei Verwendung des klassischen Log-Rank-Tests zu wenig Power, um den Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu zeigen. Während der klassische Log-Rank-Test in der Situation proportionaler Hazards eine Analysemethode mit adäquater Power darstellt, zeigte sich in den letzten Jahren, dass die Anwendung dieses Tests bei Immunonkologika Limitationen unterliegt. Die durch den Wirkmechanismus bedingte verzögert einsetzende Wirkung von Immunonkologika führt zu einer erst späten Auftrennung der Kaplan-Meier-Kurven, wie es auch in der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie CA209-067 durch den erst verzögert einsetzenden Vorteil von Ipilimumab zusammen mit Nivolumab der Fall ist (s. Abbildung 1 und Abbildung 2) [2-4]. Diese bei Immunonkologika häufig feststellbare verzögerte Separierung der Kaplan-Meier-Kurven sorgt für eine geringe Power des klassischen Log-Rank-Tests, so dass die Beobachtungszeit bei der eingeschlossenen Patientenzahl für diesen Vergleich nicht ausreichend ist.</p> <p><i>Gewichteter Log-Rank-Test</i></p> <p>Eine Alternative zum klassischen Log-Rank-Test in der Situation nicht-proportionaler Hazards stellt der gewichtete Log-Rank-Test nach Fleming und Harrington dar [2, 5]. Bei dieser Testmethode ist es über eine Gewichtsfunktion mit den Parametern <math>\rho</math> und <math>\gamma</math> möglich, die aufgetretenen Ereignisse über den Zeitverlauf unterschiedlich zu werten (s. Appendix Methodik [6]), sodass die Abschnitte der Kaplan-Meier-Kurve mit unterschiedlicher Gewichtung in die Berechnung des p-Werts einfließen. Dabei werden alle Ereignisse weiterhin berücksichtigt. Im vorliegenden Fall trennen sich die Kurven erst nach einem Jahr, eine Gewichtung, die mehr Sensitivität für Unterschiede im späteren Zeitverlauf hat, ist somit eine sinnvolle Auswahl. Diese Gewichtung (<math>\rho = 0, \gamma = 1</math>) wird daher als Hauptanalyse und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da sie in dieser Situation der spät separierenden Kurven die größte Power hat [2, 3]. Der Test zeigt einen p-Wert von 0,0316 für die Gesamtpopulation und liegt somit deutlich unter dem</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reichte mit seiner schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Analysen zum Gesamtüberleben basierend auf einem gewichteten Log-Rank-Test und einem zeitabhängigen Cox-Modell ein. Er argumentiert, dass diese Methodik im vorliegenden Fall geeigneter sei Unterschiede im Kurvenverlauf der Kaplan-Meier Kurven zu detektieren, insbesondere da die statistische Power der Analyse höher sei.</p> <p>Es handelt sich um vom pharmazeutischen Unternehmer post-hoc durchgeführte Analysen, bei denen zum einen durch die Verwendung eines zeitabhängigen Cox-Modells die Randomisierung der Studie gebrochen wird, zum anderen gehen durch diese Methodik im Studienverlauf früher aufgetretene Todesfälle weniger stark gewichtet als später aufgetretene Todesfälle in die Analyse ein. Der G-BA berücksichtigt diese Analysen daher nicht.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Signifikanzlevel von 5 % (s. Tabelle 1).</p> <p>Sensitivitätsanalysen, die das größte Gewicht auf den Median (<math>\rho = 1</math>, <math>\gamma = 1</math>) sowie auf den frühen Teil der Kurve (<math>\rho = 1</math>, <math>\gamma = 0</math>) legen, wurden zusätzlich durchgeführt (s. Tabelle 5 im Anhang). Auch bei Gewichtung des Medians zeigte sich hier bereits ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie (<math>\rho = 0,0340</math>).</p> <p><b>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 – gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming und Harrington (Hauptanalyse)</b></p> <table border="1" data-bbox="309 890 1180 1086"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 890 658 986">48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018</th> <th data-bbox="658 890 1180 986">Nivo+Ipi vs. Nivo p-Wert<sup>(1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 986 658 1034"><b>Gesamtpopulation</b></td> <td data-bbox="658 986 1180 1034">0,0316</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1034 658 1086"><b>BRAFwt-Teilpopulation</b></td> <td data-bbox="658 1034 1180 1086">0,1150</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="309 1086 1180 1193">BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p data-bbox="309 1193 1180 1281">(1) Gewichteter Log-Rank-Test (<math>\rho = 0</math>, <math>\gamma = 1</math>) nach Fleming und Harrington stratifiziert nach BRAF-Status (nur Gesamtpopulation), PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.</p>	48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi vs. Nivo p-Wert <sup>(1)</sup>	<b>Gesamtpopulation</b>	0,0316	<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>	0,1150	
48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi vs. Nivo p-Wert <sup>(1)</sup>							
<b>Gesamtpopulation</b>	0,0316							
<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>	0,1150							

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zeitabhängiges Cox-Modell</i></p> <p>Ein zeitabhängiges Cox-Modell mit einer binären Zeitvariablen als Kovariable und dem Interaktionsterm <i>Behandlung*Zeitvariable</i> wurde zusätzlich berechnet (s. Tabelle 2 und Tabelle 7). Bei dieser Analyse kann das Hazard Ratio vor und nach einem definierten Zeitpunkt nur für diesen Teil der Kaplan-Meier-Kurve separat berechnet werden, sodass Wirkungsunterschiede zwischen den Behandlungen in den frühen und späten Zeitverläufen getrennt bewertet werden können. Dieses Modell dient dazu, zu verifizieren, dass es zu keiner Zeit, insbesondere nicht im frühen Kurvenverlauf, einen Nachteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab beim Gesamtüberleben gibt, und rechtfertigt somit die Anwendung eines gewichteten Tests mit mehr Gewicht für die später eintretenden Ereignisse. Als optimaler Cut-off wurde der Zeitpunkt von 12,5 Monaten für die Zeitvariable bestimmt (s. Appendix Methodik [6] und Abbildung 3 im Anhang).</p> <p>Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Cut-Offs um diesen Zeitpunkt herum wurden durchgeführt. Die Ergebnisse sind konsistent, und die Interaktions-p-Werte der <i>Behandlung*Zeitvariable</i>-Interaktion zeigen auch hier 12,5 Monate als optimalen Cut-off an (s. Tabelle 8 im Anhang).</p> <p>Die Ergebnisse der Haupt- und der Sensitivitätsanalysen zeigen deutlich, dass es vor der eindeutigen Separierung der Kurven</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<p>keinen Nachteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab im Gesamtüberleben gibt. Die optische Inspektion der Kaplan-Meier-Kurven wird hier durch ein HR von nahezu 1 bestätigt. Nach der Separierung der Kurven zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil für die Kombination von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab mit einem HR von 0,65 (95 %-KI: 0,47; 0,90) (s. Tabelle 2 und Tabelle 7).</p> <p><b>Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 – zeitabhängiges Cox-Modell</b></p> <table border="1" data-bbox="309 842 1178 1337"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 842 658 1034" rowspan="2">48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018</th> <th colspan="2" data-bbox="658 842 1178 890">Nivo+Ipi vs. Nivo</th> </tr> <tr> <th data-bbox="658 890 920 1034">HR ≤ 12,5 Monate<sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)</th> <th data-bbox="920 890 1178 1034">HR &gt; 12,5 Monate<sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 1034 658 1114"><b>Gesamtpopulation</b></td> <td data-bbox="658 1034 920 1114">1,081 (0,797; 1,468)</td> <td data-bbox="920 1034 1178 1114">0,646 (0,466; 0,895)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1114 658 1225"><b>BRAFwt-Teilpopulation</b></td> <td data-bbox="658 1114 920 1225">1,124 (0,791; 1,597) (0,868; 1,455)</td> <td data-bbox="920 1114 1178 1225">0,656 (0,442; 0,974) (0,491; 0,877)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="309 1225 1178 1337">HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab (1) Stratifiziertes zeitabhängiges Cox-Modell zusammengesetzt aus Behandlung und Behandlung nach Zeitinteraktion.</p>	48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi vs. Nivo		HR ≤ 12,5 Monate <sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)	HR > 12,5 Monate <sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)	<b>Gesamtpopulation</b>	1,081 (0,797; 1,468)	0,646 (0,466; 0,895)	<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>	1,124 (0,791; 1,597) (0,868; 1,455)	0,656 (0,442; 0,974) (0,491; 0,877)	
48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi vs. Nivo												
	HR ≤ 12,5 Monate <sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)	HR > 12,5 Monate <sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)											
<b>Gesamtpopulation</b>	1,081 (0,797; 1,468)	0,646 (0,466; 0,895)											
<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>	1,124 (0,791; 1,597) (0,868; 1,455)	0,656 (0,442; 0,974) (0,491; 0,877)											

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigen sich konsistente Ergebnisse. Aufgrund der insgesamt noch geringeren Power in dieser Teilpopulation liegt der p-Wert des gewichteten Log-Rank-Tests mit Gewichtung späterer Zeitpunkte (<math>p = 0, \gamma = 1</math>) mit 0,1150 über dem üblichen 5 %-Signifikanzniveau (s. Tabelle 1). Das IQWiG hat in einem kürzlich veröffentlichten Arbeitspapier eine Vorgehensweise vorgestellt, die Powerverluste durch Aufteilung von Studienpopulationen in Teilpopulationen gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ausgleichen soll. Unter bestimmten Voraussetzungen ist es somit gerechtfertigt, bei durch die Festlegung der ZVT zustande kommenden Studien-Teilpopulationen (hier: BRAFwt-Teilpopulation) eine Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15 % anzuwenden (Anhebungsregel) [7].</p> <p>In dem hier vorliegenden Fall ist die Anwendung der Anhebungsregel unter Berücksichtigung der geforderten Voraussetzungen gerechtfertigt, da</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- der gewichtete Log-Rank-Test (<math>p = 0, \gamma = 1</math>) für die Gesamtpopulation einen p-Wert <math>&lt; 0,05</math> zeigt,</li> <li>- die Effektschätzer der BRAFwt-Teilpopulation und der Gesamtpopulation gleichgerichtet sind,</li> <li>- es keinen Hinweis auf eine Interaktion bezüglich des BRAF-Mutationsstatus gibt,</li> </ul>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- das Verhältnis der Stichprobengröße der BRAFwt- vs. BRAF-V600-mutierten Teilpopulation zwischen 0,2 und 5 liegt und</li> <li>- es keine medizinische Rationale gibt, die gegen die Anwendung der Anhebungsregel sprechen würde [7] (s. auch Modul 4 des vorgelegten Dossiers [1]).</li> </ul> <p>Der p-Wert des gewichteten Log-Rank-Tests (<math>p = 0</math>, <math>\gamma = 1</math>) für die BRAFwt-Teilpopulation erfüllt das mit Anwendung der Anhebungsregel geforderte Signifikanzniveau von 15 %, der Vorteil der Gesamtpopulation lässt sich somit auf die BRAFwt-Teilpopulation übertragen.</p> <p>Auch die Ergebnisse des zeitabhängigen Cox-Modells für die BRAFwt-Teilpopulation bestätigen darüber hinaus den deutlichen Vorteil und die Konsistenz der Ergebnisse mit der Gesamtpopulation. In den ersten 12 Monaten der Behandlung zeigt sich konsistent zur Gesamtpopulation kein Unterschied zugunsten oder zuungunsten der Kombinationstherapie. Im langfristigen Vergleich, bei Betrachtung der Ergebnisse nach 12,5 Monaten, zeigt sich auch für die BRAFwt-Teilpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie (BRAFwt-Teilpopulation CA209-067, &gt; 12,5 Monate: HR = 0,66; 95 %-KI: 0,44; 0,97; s. Tabelle 2), der Vorteil der Gesamtpopulation ist somit auch hier auf die BRAFwt-Teilpopulation übertragbar.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Bewertung der gewichteten Analysemodelle</i></p> <p>Der gewichtete Log-Rank-Test nach Fleming und Harrington ist eine valide Teststatistik, die aktuell auch für die typischen, sich verzögert trennenden Kaplan-Meier-Kurven bei Immuntherapien diskutiert wird [2] und auch schon von einer regulatorischen Behörde als Primäranalyse anerkannt wurde [8, 9]. Dieser Test zeigt eine Reihe von Limitationen [4]. Eine Limitation ist die Wahl der richtigen Parameter für die Gewichtung. Die hier vorliegende Limitation der explorativen Durchführung dieses Tests nach Kenntnis der Daten ist jedoch ein Vorteil und ermöglicht, die für die vorliegende Situation am besten geeignete Gewichtung mit der größten Power zu wählen. Diese neuen Analysen wurden deshalb nur für die Studie CA209-067 durchgeführt, da sie durch die lange Beobachtungszeit und die große Patientenzahl genug Sicherheit über den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven bietet, um diese Analyse als valide Analyse erst nach Kenntnis der Daten durchführen zu können. Die Parameter 0 und 1 sind dabei eine übliche Wahl [10, 11].</p> <p>Wie oben erläutert, dient die gewichtete Methode der Erhöhung der Power, da bei der eingeschlossenen Patientenzahl die Beobachtungszeit noch nicht lang genug ist, um den Vorteil bei den sich spät auftrennenden Kurven mit dem klassischen Log-Rank-Test zeigen zu können.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Eine nachträglich durchgeführte Powerberechnung des klassischen Log-Rank-Tests und des gewichteten Log-Rank-Tests mit stärkerer Gewichtung bei späten Events (<math>\rho = 0, \gamma = 1</math>) zeigt den Unterschied in der Power zwischen den beiden Teststatistiken deutlich (s. Tabelle 3). Dieser Unterschied ist in der gegebenen Situation der Separierung nach 12 Monaten am Größten. Insgesamt sinkt in der vorliegenden Simulation die Power beider Tests durch das größere HR insgesamt. Die Simulation ist nur dazu geeignet, den Unterschied in der Power zwischen dem klassischen Log-Rank-Test und gewichteten Log-Rank-Test mit optimaler Gewichtung bei sich spät trennenden Kurven aufzuzeigen.</p> <p><b>Tabelle 3: Power des ungewichteten und gewichteten Log-Rank-Tests bei unterschiedlichen Zeitpunkten der Separierung der Kurven</b></p> <table border="1" data-bbox="309 995 1178 1190"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sofortige Separierung</th> <th>Separierung nach 3 Monaten</th> <th>Separierung nach 6 Monaten</th> <th>Separierung nach 9 Monaten</th> <th>Separierung nach 12 Monaten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Sofortige Separierung	Separierung nach 3 Monaten	Separierung nach 6 Monaten	Separierung nach 9 Monaten	Separierung nach 12 Monaten							
	Sofortige Separierung	Separierung nach 3 Monaten	Separierung nach 6 Monaten	Separierung nach 9 Monaten	Separierung nach 12 Monaten									

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HR nach Separierung	Raten wie in (*) aber sofortige Separierung	Raten wie in (*) aber frühere Separierung	Raten wie in (*) aber frühere Separierung	Raten wie in (*) aber frühere Separierung	Grundlage: OS-Raten nach 1-2-3-4 Jahren für Nivo+Ipi und Ipi (*)	
	Durchschnittliches HR	0,68	0,73	0,77	0,81	0,84	
	Power für Log-Rank-Test [%]	91,5	80,9	66,2	50,5	36,6	
	Power für gewichteten Log-Rank-Test ( $\rho = 0$ , $\gamma = 1$ ) [%]	75,0	74,0	70,0	62,6	52,8	
	<p>HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab; OS = Gesamtüberleben</p> <p>Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitpunkt der Analyse 48 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten</li> <li>• HR = 1 vor der Separierung (zusammenlaufende Kurven)</li> </ul>						
	Um die Studie CA209-038 mit diesen neuen Analysen der Studie						

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CA209-067 meta-analytisch zusammenfassen zu können, wäre ein identisches zeitabhängiges Cox-Modell nötig. Die Studie CA209-038 hat jedoch nur eine Beobachtungszeit von 18 Monaten, es gibt somit keine verlässlichen Informationen über den Langzeitverlauf der Kaplan-Meier-Kurven, und ein Trennpunkt von 12,5 Monaten ist durch das kurze Follow-Up nicht sinnvoll. Zudem enthält die Studie nur eine sehr kleine Anzahl an Patienten (35 versus 21 Patienten in der Gesamtpopulation bzw. 16 versus 14 Patienten in der BRAFwt-Teilpopulation), die Kaplan-Meier-Kurven bieten folglich keine ausreichende Sicherheit für eine valide Wahl eines Trennpunktes der Zeitvariablen für das zeitabhängige Cox-Modell sowie einer Gewichtung des Log-Rank-Tests. Eine Zusammenfassung (Pooling) der individuellen Patientendaten der beiden Studien und eine anschließende gemeinsame Auswertung liefert aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten in der Studie CA209-038 ein identisches Bild wie in der Studie CA209-067 alleine.</p> <p>Mit der klassischen, ungewichteten Log-Rank-Analyse kann der Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab aufgrund der zu geringen Power der nur deskriptiven Analyse noch nicht statistisch signifikant gezeigt werden. Der Vorteil wird jedoch bestätigt durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• den gewichteten Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,03 zusammen mit</li> <li>• dem zeitabhängigen Cox-Modell mit beträchtlichem Zusatz-</li> </ul>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nutzen für Nivolumab+Ipilimumab nach 12,5 Monaten und ohne Nachteil vor dem Zeit-Trennpunkt von 12,5 Monaten.</p> <p>Bei Verwendung einer dieser Situation der spät separierenden Kaplan-Meier-Kurven angemessenen Teststatistik, die für den hier vorliegenden Fall eine höhere Power hat, zeigt sich der Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab schon jetzt. Dabei ergibt sich zu keinem Zeitpunkt ein Nachteil für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab im Gesamtüberleben.</p> <p><i>Fazit zur Überlegenheit von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab</i></p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich für den Endpunkt Mortalität ein deutlicher Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie. Aufgrund der geringen Power der Analysen für den hier geforderten Vergleich konnte bislang für die dargestellten Einzelstudien sowie die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 mittels der nach Studienprotokoll geplanten Analysen keine statistische Signifikanz für die Überlegenheit von Nivolumab+Ipilimumab erreicht werden.</p> <p>Die deutlich positiven Effekte hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens werden jedoch durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die numerischen Unterschiede zu Gunsten der Kombinationstherapie bei den Überlebensraten,</li> </ul>	<p>In der Gesamtbetrachtung aller im Nutzenbewertungsverfahren verfügbar gemachten Daten ergeben sich für den G-BA ausschließlich negative Effekte für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wt-Melanom lassen sich erhebliche Nachteile insbesondere für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) sowie Abbruch wegen UE feststellen. Zudem sind statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Skala „Obstipation“ des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens in der Endpunktkategorie Morbidität sowie in der Skala „Kognitive Funktion“ in der Endpunktkategorie Lebensqualität vorhanden.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich somit kein therapeutischer Mehrwert der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- den ab Monat drei dauerhaft kleiner als 1 liegenden HR über die Zeit,</li> <li>- den statistisch signifikanten Vorteilen hinsichtlich des PFS und der ORR</li> <li>- sowie der deutlichen und nur unter der Kombinationstherapie dauerhaft bestehenden Reduktion der Tumorlast (s. Abbildung 5 und Abbildung 6 im Anhang) untermauert.</li> </ul> <p>Die Gewichtung späterer Zeitpunkte ist insbesondere für den hier vorliegenden Fall einer späten Trennung der Kaplan-Meier-Kurven eine valide und geeignete Methode, um Unterschiede im späteren Verlauf mit erhöhter Sensitivität zu erfassen. Durch den mit dieser Analyse verbundenen Powergewinn können die deutlich positiven Ergebnisse zugunsten der Kombinationstherapie statistisch signifikant gezeigt werden (Gesamtpopulation CA209-067: <math>p = 0,0316</math>). Der mit dieser Analyse einhergehende Powergewinn im Vergleich zum konventionellen, nicht gewichteten Log-Rank-Test beträgt etwa 15 Prozentpunkte.</p> <p>Auch sind die Voraussetzungen für die Verwendung der Anhebungsregel – statistische Signifikanz des Ergebnisses in der Gesamtpopulation (<math>p &lt; 0,05</math>), gleichgerichtete Effektschätzer in Gesamt- und Teilpopulation, kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Merkmal der Teilpopulation, Verhältnis der Stichprobengröße der Teilpopulationen zwischen 0,2 und 5, keine medi-</p>	<p>Monotherapie mit Nivolumab ableiten.</p> <p>Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wildtyp-Melanom abgeleitet werden.</p> <p>Der G-BA folgt vielmehr dem Bewertungsergebnis des IQWiG aus der Dossierbewertung A18-40 vom 13. September 2018 und stellt gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass der Nutzen einer Kombinationstherapie von Nivolumab und Ipilimumab für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor geringer ist als der Nutzen einer Monotherapie mit Nivolumab.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zinische Rationale, die der Anwendung der Anhebungsregel widersprechen würde – für die BRAFwt-Teilpopulation vollumfänglich erfüllt. Die BRAFwt-Teilpopulation zeigt, bei Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15 %, einen statistisch signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie (BRAFwt-Teilpopulation CA209-067: <math>p = 0,1150</math>).</p> <p>Das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen ist vornehmlich während der Kombinationstherapiephase (Zyklus 1-4) festzustellen und gleicht sich schon nach 6 Monaten an die Häufigkeit unter der Monotherapie an. Ein geeignetes Nebenwirkungsmanagement ist etabliert, in der Regel kommt es darunter zu einer Verbesserung oder kompletten Rückbildung der Nebenwirkungen. Eine Ausnahme können endokrine Nebenwirkungen darstellen, hier kann eine dauerhafte Hormonersatztherapie angezeigt sein. Eine negative Beeinflussung der Lebensqualität durch das Auftreten von UE wurde darüber hinaus in der RCT CA209-067 nicht festgestellt. Als Besonderheit der Immuntherapie profitieren Patienten auch nach UE-bedingtem Abbruch der Kombinationstherapie von einem langfristigen Ansprechen der Therapie (s. Zusatzanalysen CA209-067 zum Endpunkt Verträglichkeit in Modul 4 des vorgelegten Dossiers [1]).</p> <p>Der Nachteil bei den UE, der sich in der Gesamtpopulation und in der BRAFwt-Teilpopulation zeigt, spiegelt sich nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität und Morbidität wieder, was</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
<p>sowohl mit MMRM-Analysen als auch mit den Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gezeigt werden konnte. Der vom IQWiG festgestellte Schaden für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bei der kognitiven Funktion in der BRAFwt-Teilpopulation zeigt sich weder in der Analyse der Gesamtpopulation (Gesamtpopulation CA209-067, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung: HR = 1,34 (95 %-KI: 0,99; 1,81), p = 0,062), noch in den MMRM-Analysen (s. Tabelle 4).</p> <p><b>Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (MMRM) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017, s. auch Modul 4 des Dossiers [1])</b></p>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 943 600 1066" rowspan="2">EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion</th> <th colspan="2" data-bbox="600 943 1182 986">Nivo+Ipi vs. Nivo</th> </tr> <tr> <th data-bbox="600 986 891 1066">Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert<sup>(1)</sup></th> <th data-bbox="891 986 1182 1066">SMD als Hedges' g (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 1066 600 1145"><b>Gesamtpopulation</b></td> <td data-bbox="600 1066 891 1145">-1,5 (-3,4; 0,4) 0,122</td> <td data-bbox="891 1066 1182 1145">-0,14 (-0,31; 0,04)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1145 600 1225"><b>BRAFwt-Teilpopulation</b></td> <td data-bbox="600 1145 891 1225">-1,9 (-4,2; 0,4) 0,098</td> <td data-bbox="891 1145 1182 1225">-0,18 (-0,39; 0,03)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="309 1225 1182 1374">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-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SMD = standardisierte mittlere Differenz</p>			EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion	Nivo+Ipi vs. Nivo		Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert <sup>(1)</sup>	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	<b>Gesamtpopulation</b>	-1,5 (-3,4; 0,4) 0,122	-0,14 (-0,31; 0,04)	<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>	-1,9 (-4,2; 0,4) 0,098	-0,18 (-0,39; 0,03)
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion	Nivo+Ipi vs. Nivo												
	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert <sup>(1)</sup>	SMD als Hedges' g (95 %-KI)											
<b>Gesamtpopulation</b>	-1,5 (-3,4; 0,4) 0,122	-0,14 (-0,31; 0,04)											
<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>	-1,9 (-4,2; 0,4) 0,098	-0,18 (-0,39; 0,03)											

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

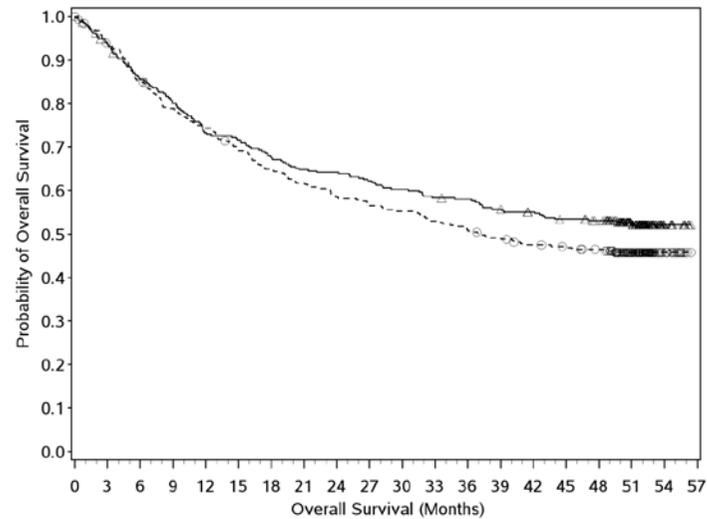
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein.</p> <p>Alle anderen Funktionsskalen zeigen ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse, sodass B-MS bei der bestätigten Verschlechterung der kognitiven Funktion von einem Zufallsbefund ausgeht. Eine medizinische Rationale hierfür ist nicht zu erkennen, in der Literatur finden sich hierauf auch keine Hinweise.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Es zeigt sich im OS sowohl für die Gesamtpopulation als auch die BRAFwt-Teilpopulation (bei Anwendung der Anhebungsregel) ein signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab. Da sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikantes Ergebnis in der Morbidität und Lebensqualität zeigt, ist die Anhebungsregel gemäß IQWiG nicht auf die BRAFwt-Teilpopulation anwendbar, die Bewertung der Morbidität und Lebensqualität erfolgt somit auf Basis des 5 %-Signifikanzniveaus für beide Teilpopulationen. Zusammenfassend zeigt sich unter Nivolumab+Ipilimumab keine Verschlechterung der Lebensqualität. Bei Anwendung der Anhebungsregel auf die Verträglichkeit zeigt sich kein Unterschied in der Bewer-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tung. Insgesamt ergibt sich ein <b>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab.	

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

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

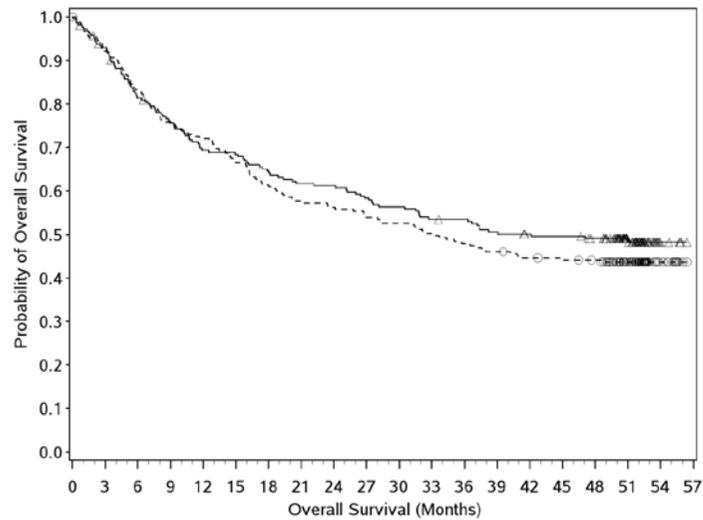


Number of Subjects at Risk

Overall Survival (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Nivolumab + Ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	178	171	166	160	154	96	13	0
Nivolumab	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	144	140	135	85	18	0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 147/314), median and 95% CI : N.A. (38.18, N.A.)  
 - -○- - Nivolumab (events : 168/316), median and 95% CI : 36.93 (28.25, N.A.)  
 Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Nivolumab) and 95% CI : 0.85 (0.68, 1.06)  
 Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Nivolumab) and 85% CI : 0.85 (0.72, 1.00)  
 Stratified log-rank p-value: 0.1453

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018, s. auch Modul 4 des Dossiers [1])**



Number of Subjects at Risk

Overall Survival (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Nivolumab + Ipilimumab	213	195	170	157	144	142	134	128	127	121	117	111	110	104	101	100	96	54	6	0
Nivolumab	216	198	179	163	155	143	132	124	121	116	113	108	103	99	95	93	90	55	12	0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 107/213), median and 95% CI : 42.15 (27.60, N.A.)  
 - -○- - Nivolumab (events : 121/216), median and 95% CI : 33.28 (23.43, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Nivolumab) and 95% CI: 0.88 (0.68, 1.15)  
 Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Nivolumab) and 85% CI: 0.88 (0.73, 1.07)  
 Stratified log-rank p-value: 0.3527

**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018, s. auch Modul 4 des Dossiers [1])**

**Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming und Harrington**

<b>Gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming &amp; Harrington (Nivo+Ipi vs. Nivo)</b>	<b>p-Wert</b>
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 0; \gamma = 1$ ) Stärkere Gewichtung späterer Zeitpunkte (Hauptanalyse)	0,0316
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 0; \gamma = 0$ ) Keine Gewichtung; Log-Rank-Test	0,1453
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 1; \gamma = 0$ ) Stärkere Gewichtung früherer Zeitpunkte	0,3015
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 1; \gamma = 1$ ) Stärkere Gewichtung am Median	0,0340
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; FH = Gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming & Harrington; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1 (1) Gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming & Harrington stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.	

**Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) – gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming und Harrington**

<b>Gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming &amp; Harrington (Nivo+Ipi vs. Nivo)</b>	<b>p-Wert</b>
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 0; \gamma = 1$ ) Stärkere Gewichtung späterer Zeitpunkte (Hauptanalyse)	0,1150
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 0; \gamma = 0$ ) Keine Gewichtung; Log-Rank-Test	0,3527
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 1; \gamma = 0$ ) Stärkere Gewichtung früherer Zeitpunkte	0,5782
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 1; \gamma = 1$ ) Stärkere Gewichtung am Median	0,1263
FH = Gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming & Harrington; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1 (1) Gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming & Harrington stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.	

**Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 – zeitabhängiges Cox-Modell**

48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	HR <sup>(1)</sup> ≤ 12 Monate (95 %-KI) (85 %-KI)	HR <sup>(1)</sup> > 12 Monate (95 %-KI) (85 %-KI)
<b>Gesamtpopulation</b>	314	147 (46,8)	167 (53,2)	N.A. (38,18; N.A.)	316	168 (53,2)	148 (46,8)	36,93 (28,25; N.A.)	1,081 (0,797; 1,468)	0,646 (0,466; 0,895)
<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>	213	107 (50,2)	106 (49,8)	42,15 (27,60; N.A.)	216	121 (56,0)	95 (44,0)	33,28 (23,43; N.A.)	1,124 (0,791; 1,597) (0,868; 1,455)	0,656 (0,442; 0,974) (0,491; 0,877)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Stratifiziertes zeitabhängiges Cox-Modell zusammengesetzt aus Behandlung, Zeit und Behandlung\*Zeit-Interaktion.

**Tabelle 8: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für den Cut-off-Zeitpunkt im zeitabhängigen Cox-Modell aus CA209-067 (Gesamtpopulation)**

Cut-off-Zeitpunkt Nivo+Ipi vs. Nivo	HR <sup>(1)</sup> (95 %-KI)	Interaktions-p-Wert	AIC
<b>11 Monate</b>		0,1322	2611,35
≤ 11 Monate	1,012 (0,736; 1,393)		
> 11 Monate	0,719 (0,528; 0,980)		
<b>12 Monate</b>		0,0429	2609,49
≤ 12 Monate	1,057 (0,778; 1,438)		
> 12 Monate	0,667 (0,483; 0,921)		
<b>12,5 Monate</b>		0,0240	2608,48
≤ 12,5 Monate	1,081 (0,797; 1,468)		
> 12,5 Monate	0,646 (0,466; 0,895)		
<b>13 Monate</b>		0,0801	2610,54
≤ 13 Monate	1,018 (0,753; 1,375)		
> 13 Monate	0,683 (0,491; 0,950)		
<b>14 Monate</b>		0,1771	2611,78
≤ 14 Monate	0,973 (0,723; 1,310)		
> 14 Monate	0,715 (0,512; 0,999)		

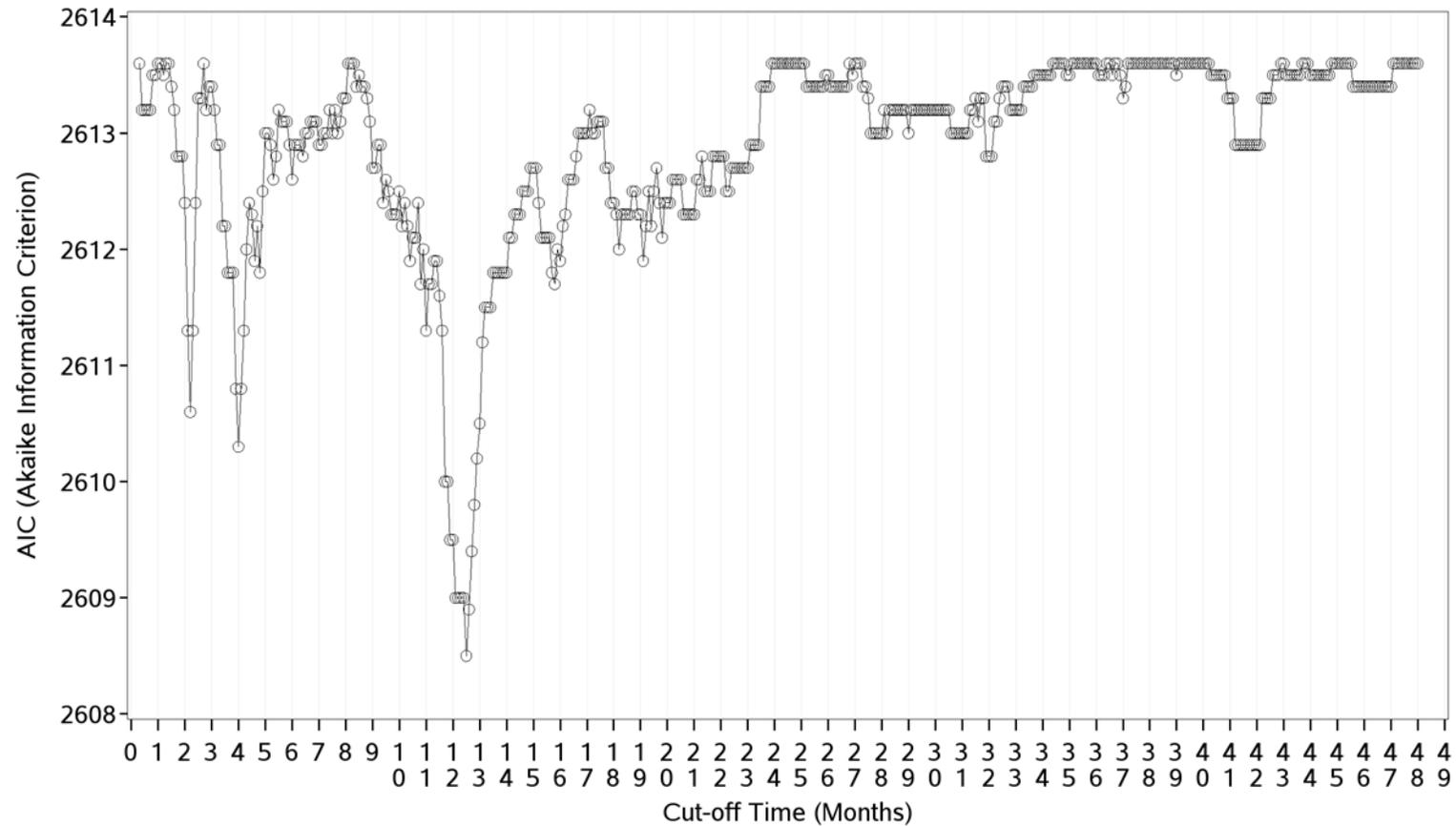
AIC = Akaike Information Criterion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Zeitabhängiges Cox-Modell stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Wald Chi-square p-Wert der Behandlung\*Zeit-Interaktion.

**Tabelle 9: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für den Cut-off-Zeitpunkt im zeitabhängigen Cox-Modell aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation)**

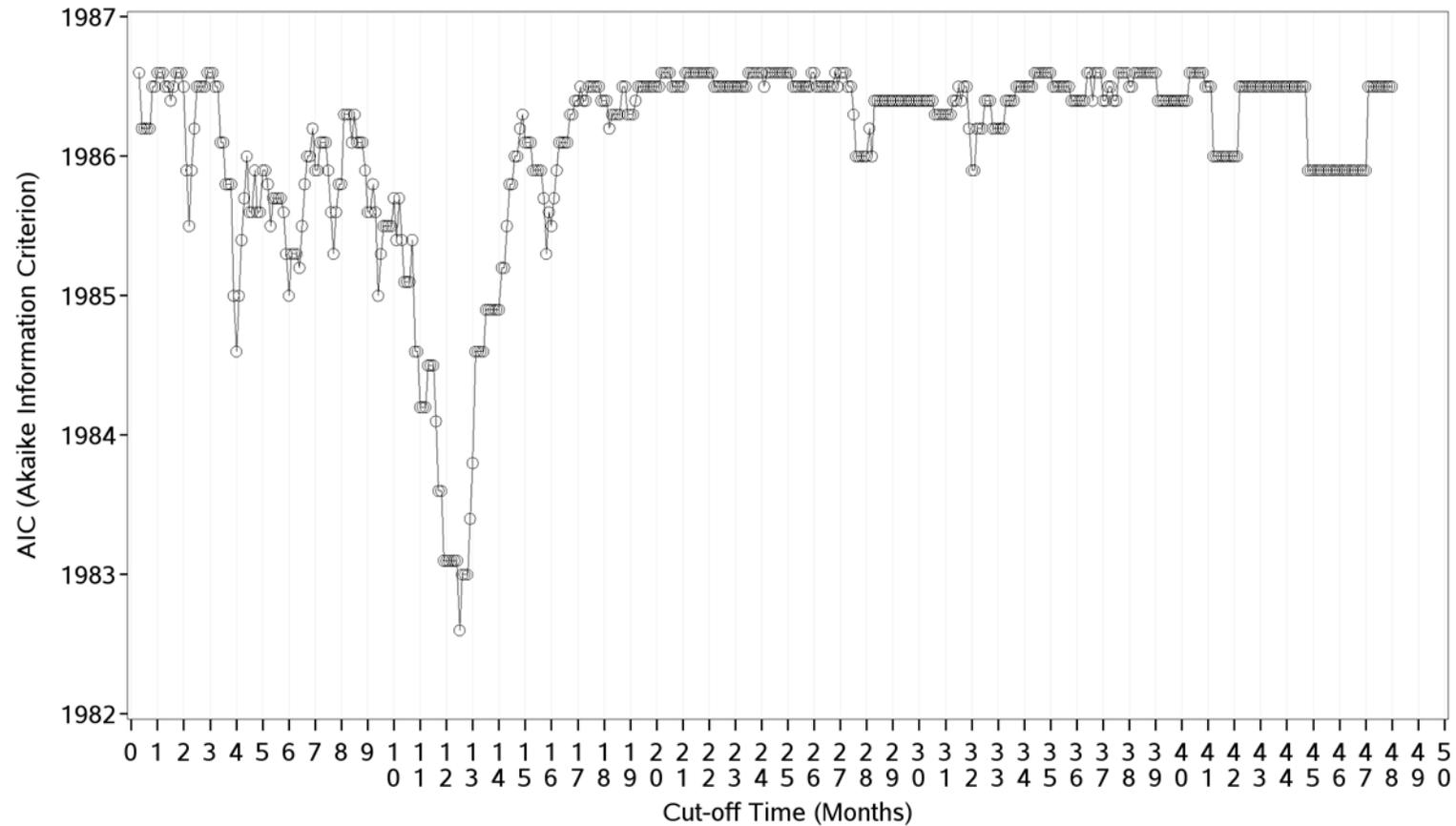
<b>Cut-off-Zeitpunkt Nivo+Ipi vs. Nivo</b>	<b>HR<sup>(1)</sup> (95 %-KI); (85 %-KI)</b>	<b>Interaktions-p-Wert</b>	<b>AIC</b>
<b>11 Monate</b>		0,1216	1984,17
≤ 11 Monate	1,077 (0,751; 1,546); (0,826; 1,405)		
> 11 Monate	0,712 (0,487; 1,041); (0,539; 0,941)		
<b>12 Monate</b>		0,0637	1983,11
≤ 12 Monate	1,107 (0,778; 1,575); (0,854; 1,434)		
> 12 Monate	0,672 (0,454; 0,995); (0,504; 0,897)		
<b>12,5 Monate</b>		0,0459	1982,55
≤ 12,5 Monate	1,124 (0,791; 1,597); (0,868; 1,455)		
> 12,5 Monate	0,656 (0,442; 0,974); (0,491; 0,877)		
<b>13 Monate</b>		0,0999	1983,85
≤ 13 Monate	1,072 (0,758; 1,516); (0,831; 1,383)		
> 13 Monate	0,688 (0,461; 1,025); (0,513; 0,922)		
<b>14 Monate</b>		0,1975	1984,91
≤ 14 Monate	1,024 (0,727; 1,442); (0,796; 1,317)		
> 14 Monate	0,723 (0,483; 1,082); (0,537; 0,972)		
<p>AIC = Akaike Information Criterion; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p>(1) Zeitabhängiges Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.</p> <p>(2) Wald Chi-square p-Wert der Behandlung*Zeit-Interaktion.</p>			



AIC = Akaike Information Criterion; BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; IVRS = Interactive Voice Response System; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018; Zeitabhängiges Cox-Modell zusammengesetzt aus Behandlung, Zeitvariable und Behandlung\*Zeit-Interaktion, stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

**Abbildung 3: AIC-Werte für mögliche Cut-off-Zeitpunkte im zeitabhängigen Cox-Modell aus CA209-067 (Gesamtpopulation)**



AIC = Akaike Information Criterion; IVRS = Interactive Voice Response System; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018; Zeitabhängiges Cox-Modell zusammengesetzt aus Behandlung, Zeitvariable und Behandlung\*Zeit-Interaktion, stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

**Abbildung 4: AIC-Werte für mögliche Cut-off-Zeitpunkte im zeitabhängigen Cox-Modell aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation)**

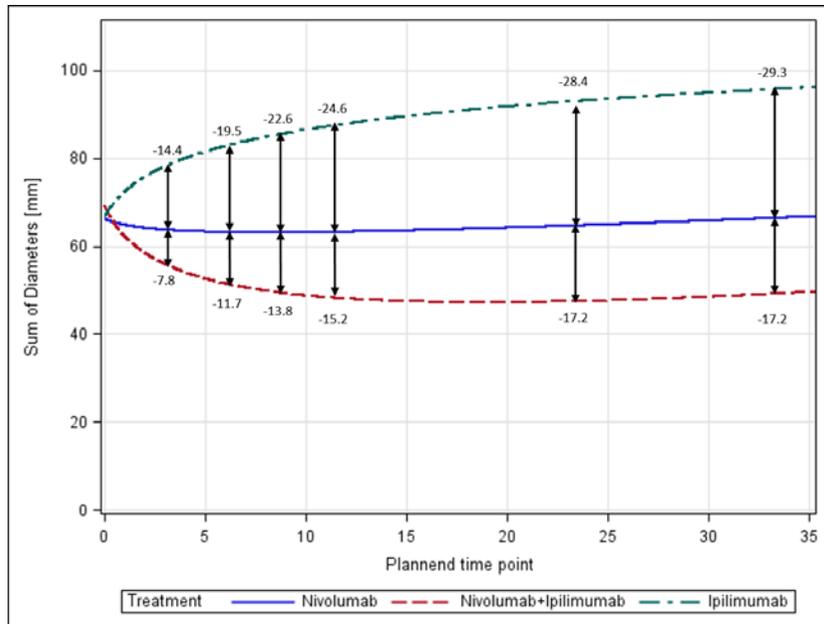


Abbildung 5: Tumorwachstum über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)

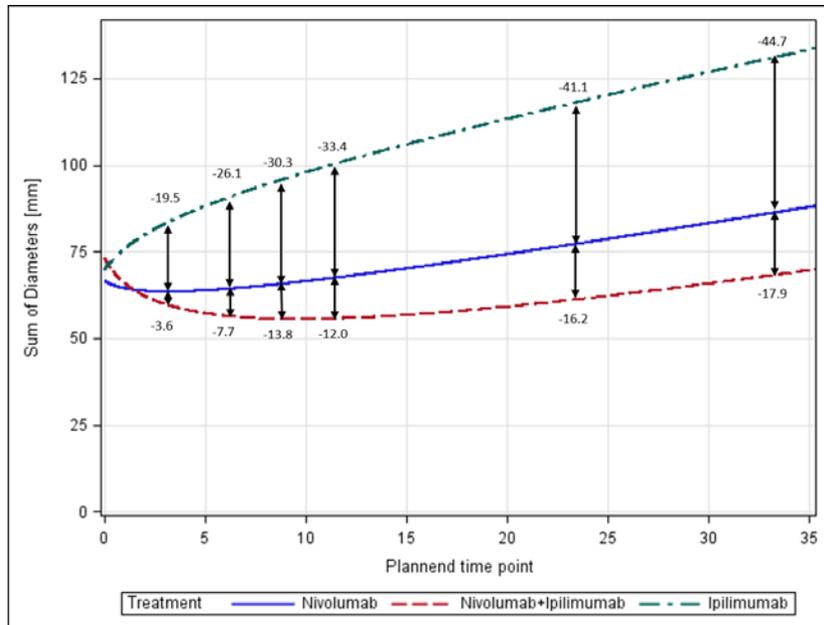


Abbildung 6: Tumorwachstum über die Zeit aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)

## Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb (B-MS) (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 4E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab. Stand: 14.06.2018. [Zugriff: 03.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2470/2018-06-14\\_Modul4E\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2470/2018-06-14_Modul4E_Nivolumab.pdf).
2. The Duke-Margolis Center for Health Policy (2018): Oncology Clinical Trials in the Presence of Non-Proportional Hazards.
3. Su Z, Zhu M (2018): Is it time for the weighted log-rank test to play a more important role in confirmatory trials? *Contemp Clin Trials Commun*; 10:A1-A2.
4. Huang B, Kuan P-F (2016): Improved Designs and Analyses of Safety and Efficacy in Immuno-Oncology. [Zugriff: 04.10.2018]. URL: <http://www.ams.sunysb.edu/~pfkuan/PDF/proceeding2016IO.pdf>.
5. Fleming TR, Harrington DP, O'Sullivan M (1987): Supremum Versions of the Log-Rank and Generalized Wilcoxon Statistics. *Journal of the American Statistical Association*; 82(397):312-20.
6. Bristol-Myers Squibb (B-MS) (2018): Appendix zur schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-370; IQWiG-Berichte – Nr. 665, Dossierbewertung, A18-40, Version 1.0, 13.09.2018): Methodik der nachgereichten Analysen.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. IQWiG-Berichte - Nr. 638. [Zugriff: 04.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/medizinische-biometrie/ga18-01-untersuchung-der-statistischen-eigenschaften-von-verfahren-zur-uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen.9634.html#documents>.
8. Bristol-Myers Squibb (B-MS) (2018): Press release. China National Drug Administration approves country's first immuno-oncology agent, Opdivo (nivolumab injection), for previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC). [Zugriff: 04.09.2018]. URL: <https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/china-national-drug-administration-approves-countrys-first-imm>.
9. Wu Y-L, Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang J, Mok T, et al. (2018): Abstract CT114: Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the phase 3 CheckMate 078 study. *Cancer Research*; 78(13 Supplement):CT114-CT.
10. Karrison TG (2016): Versatile tests for comparing survival curves based on weighted log-rank statistics. *Stata Journal*; 16(3):678-90.
11. Lee S-H (2007): On the versatility of the combination of the weighted log-rank statistics. *Computational Statistics & Data Analysis*; 51(12):6557-64.

## 5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.Oktober.2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-370)
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Morbidität: Gesundheitszustand erhoben mit EQ-5D VAS</b></p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, international anerkannter, standardisierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des individuellen Gesundheitsstatus [1, 2], welcher in einer Vielzahl von jeweils kulturell angepassten Sprachversionen vorliegt und auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird [3].</p> <p>Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann.</p> <p>Auch das NICE nutzt den EQ-5D als bevorzugte Methode um den Gesundheitszustand erwachsener Patienten zu messen. Für das NICE bedeutet der EQ-5D ein standardisiertes und validiertes, generisches Instrument, über welches erwachsene Patienten in einem standardisierten und deskriptiven System die Qualität ihres Gesundheitszustands einschätzen können. Aufgrund der Validierung in vielen Patientenpopulationen könne und solle der EQ-5D bevorzugt über die verschiedenen Krankheitsbilder hinweg eingesetzt werden [4].</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch</p>	<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Responderanalysen zur visuellen Analogskala des EQ-5D mit einer MID von 7 bzw. 10 Skalenpunkten berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevant angesehen [5]. Die EQ-5D VAS wurde auch bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und berücksichtigt [6-9].</p> <p>Die durch Pickard et al. [5] identifizierten MIDs stellen die heute best verfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Aus Sicht von MSD stellt dieser Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar.</p>	

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

## Literaturverzeichnis

1. Rabin, R. and F. de Charro, *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Ann Med*, 2001. **33**(5): p. 337-43.
2. de Boer, A.G., et al., *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* *Health Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2004(13): p. 311-320.
3. Pickard, A.S., et al., *Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer*. *Pharmacoeconomics*, 2007. **25**(5): p. 365-84.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Guide to the methods of technology appraisal 2013*. 2013 [cited 2018 18.09.2018]; Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-reference-case>.
5. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella, *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. *Health Qual Life Outcomes*, 2007. **5**: p. 70.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)*. 2018 [cited 2018 14.09.2018]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich)*. 2017 [cited 2018 14.09.2018]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf)*. 2018 [cited 2018 14.09.2018]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom)*. 2016 [cited 2018 21.09.2018]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>.

### 5.3 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	05. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das aktuelle Verfahren zur frühen Nutzenbewertung der Kombinationsbehandlung des fortgeschrittenen Melanoms mit Nivolumab und Ipilimumab stellt – nach zweimaliger Befristung – bereits die dritte Bewertung dieser Kombination im Anwendungsgebiet dar. Im aktuellen Verfahren wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit BRAFwt-Tumoren bewertet, bei denen die Behandlung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren als Vergleichstherapie nicht in Frage kommt.</p> <p>Die maßgebliche Evidenz für die Nutzenbewertung stellt die Studie CA209-067 (CheckMate 067 (1)) dar, ergänzende Daten wurden aus der deutlich kleineren Phase I-Studie CA209-038 (CheckMate 038 [NCT01621490]) vorgelegt.</p> <p>Die Studie CheckMate 067 war auf den Vergleich der Kombinationsbehandlung mit der seinerzeit – auch aus G-BA-Sicht – zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Ipilimumab-Monotherapie, gepowert und zeigte dieser gegenüber einen sehr deutlichen und signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Hazard-Ratio des Gesamtüberlebens gegenüber Ipilimumab lag bei 0,55 (98% KI 0,42-0,72) (2), was in diesem Endpunkt einen „erheblichen“ Zusatznutzen begründet hätte. Die Lebensqualität unter der Kombination war gegenüber der Monotherapie mit Ipilimumab, aber auch gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab nicht beeinträchtigt (3). Dies deutet darauf hin, dass die etwas höhere Toxizität der Kombination das subjektive</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die im 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA genannten Kriterien zu berücksichtigen. In der Gesamtschau hat der G-BA deshalb auf Basis des allgemeinen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und der im Anwendungsgebiet durchgeführten Nutzenbewertungen, die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wohlbefinden der Patienten gegenüber beiden Monotherapien nicht beeinträchtigt. Auch gegenüber der Nivolumab-Monotherapie war die Wirksamkeit höher (Hazard-Ratio der Kombination gegenüber Ipilimumab 0,55 vs. Nivolumab-Monotherapie gegenüber Ipilimumab 0,63, d. h. um 8% höhere Reduktion der Sterblichkeit) und die Lebensqualität gleich, allerdings war dieser Vergleich in der Studie als Endpunkt nicht vorgesehen.</p> <p>In der mündlichen Anhörung zur ersten Nutzenbewertung am 24. Oktober 2016 (4) wurde noch der Vergleich mit Ipilimumab – wie im Studiendesign vorgesehen – verhandelt, erst im Nachgang zu dieser Anhörung und vor Beschlussfassung wurde die zVT geändert und gegenüber der Nivolumab-Monotherapie ein Zusatznutzen als „nicht belegt“ angesehen.</p> <p>Eine so späte Änderung planungsrelevanter Parameter schränkt die Möglichkeit des pharmazeutischen Unternehmens, sie im laufenden Verfahren zu berücksichtigen, stark ein. Es sollte daher erwogen werden, quantitative Vorteile, wie sie im vorliegenden Fall beim OS bestehen, ungeachtet einer statistischen Signifikanz bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1):23–34.
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1345–56.
3. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 2017; 82:80–91.
4. G-BA. 2016-06-15-D-241\_Nivolumab + Ipilimumab\_Melanom\_Wortprotokoll; 2016; URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-240/2016-10-24\\_Wortprotokoll\\_Nivolumab-nAWG\\_D-241.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-240/2016-10-24_Wortprotokoll_Nivolumab-nAWG_D-241.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	08.10.2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.09.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Die Neubewertung zu Nivolumab bezog sich auf das Teilanwendungsgebiet zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms in Kombination mit Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor. In seinen zwei zuvor bereits getroffenen Beschlüssen zu dieser Teilpopulation vom 15.12.2016 und zuletzt vom 07.12.2017 sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der letzte Beschluss wurde dabei erneut befristet, um zusätzlich Subgruppen mit unterschiedlicher PD-L1-Expression für den Datenschnitt mit mindestens 36 Monaten Beobachtungsdauer zu bewerten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Nivolumab oder Pembrolizumab fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sah das IQWiG einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Seine Einschätzung leitet das IQWiG aus negativen Effekten bei kognitiver Funktion und bei Nebenwirkungen.</p>	
<b>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter</b>	Das PFS war in der Studie CA209-067 definiert als der Zeitraum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Endpunkt zu akzeptieren</b></p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt der Zulassungsstudie liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil vor. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt PFS in der Nutzenbewertung nicht, weil dieser im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Es zeigte sich zugleich auch, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA bestehen. Eine einseitige und abschließende Festlegung der angeblich fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes PFS widerspricht somit den unterschiedlichen Auffassungen im G-BA. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen</p>	<p>zwischen Randomisierung und erster dokumentierter Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignete.</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich für den 36-Monats-Datenschnitt (HR: 0,86 [95 %-KI: 0,67; 1,10]; p-Wert 0,243) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist der damit praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS damit weder nachvollziehbar noch sachgerecht.</p>	
<p><b>Inadäquate Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben</b></p> <p>Es ist festzustellen, dass der G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertung für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Patientengruppe mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor erst im Beschluss vom 15. Dezember 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert hat. Aufgrund der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im laufenden Verfahren forderte der G-BA die Ergebnisse der Studie CA209-067 zum Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie vorzulegen.</p> <p>a.</p> <p>b. Im Dossier führt der Hersteller aus, dass die Studie CA209-067 nicht für den vom G-BA nachträglich geforderten Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab beim Gesamtüberleben geplant war. Für diesen Vergleich sind nach Ausführungen des Herstellers insb. die geplanten Fallzahlen und damit die Power der Studie zu niedrig. Diese Aspekte werden im Rahmen in der vorliegenden Nutzenbewertung, vor allem bei der Interpretation des positiven Trends beim Gesamtüberlebens, wiederholt nicht</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die im 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA genannten Kriterien zu berücksichtigen. In der Gesamtschau hat der G-BA deshalb auf Basis des allgemeinen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und der im Anwendungsgebiet durchgeführten Nutzenbewertungen, die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor bestimmt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt.</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG werden zudem ausschließlich die Auswertungen zur Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor berücksichtigt. Für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab werden somit 213 Patienten bzw. für die Nivolumab-Monotherapie 216 Patienten herangezogen. Insgesamt wurden in der Studie 314 Patienten mit Nivolumab und Ipilimumab bzw. 316 Patienten mit Nivolumab behandelt. Damit wurden etwa 1/3 der Studienpopulation aus der IQWiG-Bewertung ausgeschlossen.</p> <p>c. Die daraus resultierenden methodischen Limitationen aufgrund der zusätzlich deutlich reduzierten Fallzahl und der geringeren Power werden vom IQWiG ebenfalls nicht berücksichtigt.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Vorgehensweise in der Nutzenbewertung insgesamt nicht sachgerecht, da die methodischen Limitationen durch die geringen Patientenzahlen und eine geringe Power, die zusätzlich durch ein „Slicing“ der Studienpopulation in kleinere Teilpopulationen verstärkt werden, unberücksichtigt bleiben. Diese Limitation sollten vom G-BA in seiner Beschlussfassung adäquat berücksichtigt werden.</p>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

### 5.5 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	8. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) (Ablauf Befristung), Nr. 665, A18-40, Version 1.0, Stand: 13.09.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>In den vergangenen Jahrzehnten stieg die Inzidenz des malignen Melanoms (MM) in verschiedenen europäischen Ländern einschließlich Deutschland stark an (1). In Deutschland traten im Jahr 2013 20.042 Neuerkrankungen auf. Die Mortalität ist deutlich niedriger: Im Jahr 2013 verstarben in Deutschland 3042 Menschen an einem Melanom (2). Die komplette operative Entfernung bewirkt bei einem großen Teil der Patienten eine definitive Heilung der Erkrankung.</p> <p>Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten MM stehen systemische Therapien im Vordergrund, gegebenenfalls unterstützt durch lokalthérapeutische Maßnahmen. Bis 2010 galt eine zytostatische Chemotherapie (meist mit Dacarbazin) als systemischer Behandlungsstandard. Die Remissionsraten waren jedoch niedrig, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) oder eine Verbesserung der Lebensqualität wurde hierunter nicht nachgewiesen, Langzeitremissionen waren selten.</p> <p>Die Standards der systemischen Melanomtherapie änderten sich ab 2011 grundlegend. Bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation bewirken die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib oder Dabrafenib gegebenenfalls in Kombination mit einem MEK-Inhibitor gegenüber einer Chemotherapie eine deutlich höhere Wirksamkeit und eine Verlängerung des OS. Langzeitremissionen blieben aber auch hierunter selten (3).</p> <p>Die ab 2011 eingeführten Immuntherapeutika Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab bewirken eine Verlängerung des OS und auch eine deutliche Verbesserung des Langzeitüberlebens. Diese Checkpoint-Inhibitoren behindern eine „Abschaltung“ immunregulatorischer T-Zellen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch den Tumor (Immunevasion), indem sie hemmende Signalwege an diesen T-Zellen blockieren. Ipilimumab zielt auf den CTLA-4-Rezeptor, Nivolumab und Pembrolizumab auf den PD-1-Rezeptor. Es resultiert eine Hochregulation der zellulären Immunabwehr gegen den Tumor. Diese Immunmodulation kann allerdings auch die Immuntoleranz gegenüber gesundem Körpergewebe behindern und zu Autoimmunerkrankungen an verschiedenen Organsystemen führen.</p> <p>Ipilimumab ist ein gegen den CTLA-4-Rezeptor gerichteter Checkpoint-Inhibitor. Ipilimumab bewirkt im Vergleich zu einer Dacarbazin-Chemotherapie eine Verbesserung des OS, insbesondere ist der Anteil von Langzeitüberlebenden deutlich höher (4).</p> <p>Nivolumab ist ein Antikörper gegen den PD-1-Checkpoint auf T-Zellen (Programmed-Cell-Death-1-Rezeptor). Bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom bewirkte eine Nivolumab-Monotherapie im Vergleich zur Dacarbazin-Chemotherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens mit deutlich mehr Langzeitüberlebenden und eine höhere Remissionsrate bei geringerer Toxizität (5). Die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab war in einer randomisierten Phase-II-Studie einer Ipilimumab-Monotherapie hinsichtlich der Remissionsrate überlegen bei deutlich höherer Toxizität (6). In der dreiarmigen CheckMate-067-Studie wurde eine Nivolumab-Ipilimumab-Kombinationstherapie mit einer Nivolumab-Monotherapie und einer Ipilimumab-Monotherapie verglichen. Bei erster Auswertung war das progressionsfreie Überleben (PFS) im Kombinationsarm und im Nivolumab-Arm besser als im Ipilimumab-Arm. Kombinationsarm und Nivolumab-Arm zeigten untereinander keinen signifikanten PFS-Unterschied (7).</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung soll nach dem Datenschnitt der CheckMate-067-Studie zum 08.05.2018 den Zusatznutzen von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-Wildtyp (BRAF-V600-wt) Tumor neu bewerten (bei BRAF-mutierten Patienten kommt derzeit in der Erstlinie sowohl eine BRAF-gerichtete Therapie als auch eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie in Betracht; vergleichende Studien zu diesen Konzepten liegen nicht vor).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 10	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <table border="1" data-bbox="315 541 1189 762"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 541 752 580">Indikation</th> <th data-bbox="752 541 1189 580">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 580 752 762">nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor</td> <td data-bbox="752 580 1189 762"><b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragbar sind.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>Die AkdÄ stimmt der vom G-BA bestimmten ZVT zu.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	<b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	<b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab					
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5–6, S. 11–27	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Es wurden die Studien CA209-067 (CheckMate 067) (7) und CA209-038 (CheckMate 038) in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p>Studie CA209-067 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, dreiarmige, aktiv kontrollierte Studie der Phase III bei</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit fortgeschrittenem, unresektablem (oder metastasiertem), unbehandeltem Melanom mit einer Randomisierung 1:1:1 zwischen den Armen Nivolumab vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (7).</p> <p>Insgesamt wurden 316 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab-Arm und 314 in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status (positiv vs. negativ, nicht bestimmbar), BRAF-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad (M0, M1a (Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten), M1b (Lungenmetastase(n)) vs. M1c (Fernmetastase(n) anderer Lokalisation)).</p> <p>Die Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe erhielten in der zwölfwöchigen Induktionsphase alle 3 Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (intravenös [i.v.] über 60 Minuten) in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab (i.v. über 90 min). Die Vergleichsgruppe erhielt alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i.v. über 60 Minuten). In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i.v. über 60 Minuten). Es werden nur die Patienten mit BRAF-wt-Status in dieser Stellungnahme berücksichtigt.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie sind PFS sowie OS. Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (EORTC QLC-C30, EQ-5D VAS) sowie Nebenwirkungen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den Ergebnissen des Datenschnitts zum 05.08.2018. Für alle anderen Endpunkte werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 24.05.2017 herangezogen.</p> <p>Studie CA209-038 ist eine noch unveröffentlichte, multizentrische, offene, mehrarmige, teils randomisierte und aktiv kontrollierte Studie der Phase I. Ziel der Studie ist es, die Pharmakodynamik der Behandlung auf verschiedene Biomarker zu erfassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die randomisierten Studienteile 3 und 4 relevant, in denen jeweils die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen wird.</p> <p>Es wurden Patientinnen und Patienten (<math>\geq 16</math> Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, mit bekanntem BRAF-V600-Status sowie einem ECOG-PS <math>\leq 1</math> eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden für Teil 3 der Studie 26 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 12 in den Nivolumab- Arm im Verhältnis 2:1 randomisiert. Für Teil 4 der Studie wurden insgesamt jeweils 11 Patientinnen und Patienten in den Kombinations- bzw. dem Nivolumab-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Aufgrund des Designs und der geringen Patientenzahl ist diese Studie für die Bewertung nur von geringer Relevanz.</p> <p>Die Behandlung der Patienten entspricht im Wesentlichen der der Studie CA209-067. Es wurden keine relevanten Daten zu Symptomatik und HRQoL erhoben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 7–9, S. 28–45</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></b></p> <p><b>Gesamtüberleben (OS), Datenschnitt vom 08.05.2018</b></p> <p><u>Medianes Überleben in Monaten</u></p> <p>CA209-067</p> <p>Nivolumab + Ipilimumab (NIPI) 42,15 vs. Nivolumab 33,28 (Hazard Ratio (HR) 0,88; 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) 0,68–1,15; p = 0,353).</p> <p>Das Drei-Jahres-Überleben betrug im NIPI-Arm 53,5 % (95 % CI 46,5–60,0 %), im Nivolumab-Arm 47,9 % (95 % CI 41,1–54,4 %).</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI nicht erreicht (n. e.) vs. Nivolumab 22,67 (HR 0,71 (95 % CI 0,17–2,98; p = 0,639).</p> <p>Teil 4 NIPI n. e. vs. Nivolumab n. e. (HR nicht berechnet (n. b.)).</p> <p>In der gepoolten Analyse der Therapiearme ergab sich HR 0,86 (95 % CI 0,67–1,11); kein p-Wert angegeben.</p> <p>Es zeigte sich in beiden Studien ein numerischer aber kein statistisch signifikanter Vorteil für NIPI vs. Nivolumab.</p> <p><b>Morbidität (nur CA209-067)</b></p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung und Diarrhö zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen NIPI vs. Nivolumab.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von NIPi im Vergleich zu Nivolumab.</p> <p>NIPi 16,0 % vs. Nivolumab 9,7 % (HR 1,82 (95 % CI 1,06–3,14; p = 0,031).</p> <p>Das PFS wurde vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen, da es kein allgemein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt ist.</p> <p>Es wird hier ergänzend dargestellt.</p> <p>36-Monats-PFS zum Datenschnitt vom 24.05.2017:</p> <p>NIPi 42,7 % vs. Nivolumab 38,9 %, (HR 0,861; 95 % CI 0,672–1,103; p = 0,2428).</p> <p><b>Gesundheitszustand</b> (nur CA209-067)</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von NIPi im Vergleich zu Nivolumab; der Unterschied liegt jedoch unterhalb der klinischen Relevanzschwelle.</p> <p>Mittelwert-Änderungen NIPi –4,6 vs. Nivolumab –0,8; Mittelwertdifferenz –3,7 (95 % CI –6,6 bis –0,8); p = 0,012, Hedges'g –0,27 (95 % CI –0,48 bis –0,06).</p> <p><b>HRQoL</b> (nur CA209-067)</p> <p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen NIPi vs. Nivolumab.</p>	<p>Der Gesundheitszustand der Studienpatienten in Studie CA209-067 wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst.</p> <p>Auf Grundlage der vorgelegten Responderanalysen unter Berücksichtigung einer MID von 7 oder 10 Skalenpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Verschlechterung der kognitiven Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von NIPI im Vergleich zu Nivolumab.</p> <p><u>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten</u></p> <p>NIPI 44,2 vs. Nivolumab n. e. (HR 1,48; 95 %-CI 1,02–2,15; p = 0,039).</p> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>Für den Endpunkt „Immunvermittelte Nebenwirkungen“ sind keine relevanten Daten vorhanden.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <p>CA209-067 NIPI 2,1 vs. Nivolumab 21,52 (HR 2,88; 95 % CI 2,22–3,75; p &lt; 0,001).</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI 1,91 vs. Nivolumab n. e. (HR n. b.).</p> <p>Teil 4 NIPI 2,04 vs. Nivolumab 14,26 (HR 2,73; 95 % CI 0,38–19,74; p = 0,299).</p> <p>Anteil der Patienten mit Ereignis:</p> <p>CA209-067 NIPI 75 % vs. Nivolumab 43,3 %.</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI 69,2 % vs. Nivolumab 0 %.</p> <p>Teil 4 NIPI 66,7 % vs. Nivolumab 42,3 %.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gepoolte Analysen beider Studien: HR 2,95 (95 % CI 2,28–3,81); kein p-Wert angegeben.</p> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UE) (CTCAE Grad 3–4)</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CA209-067 NIPI 2,0 vs. Nivolumab 10,61 (HR 2,32; 95 % CI 1,83–2,94; p &lt; 0,001).</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI 2,1 vs. Nivolumab n. e. (HR 3,7; 95 % CI 0,81–16,93; p = 0,071).</p> <p>Teil 4 NIPI 1,81 vs. Nivolumab 14,32 (HR 4,2; 95 % CI 0,69–25,46; p = 0,09).</p> <p>Anteil der Patienten mit Ereignis: CA209-067 NIPI 79,7 % vs. Nivolumab 58,1 %.</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI 76,9 % vs. Nivolumab 28,6 %.</p> <p>Teil 4 NIPI 100 % vs. Nivolumab 71,4 %.</p> <p>Gepoolte Analysen beider Studien: HR 2,37 (95 % CI 1,88–2,99); kein p-Wert angegeben.</p> <p><u>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CA209-067 NIPI 15,05 vs. Nivolumab n. e. (HR 4,17; 95 % CI</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2,78–6,27; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI n. e. vs. Nivolumab n. e. (HR 3,58; 95 % CI 0,43–30,01; <math>p = 0,209</math>).</p> <p>Teil 4 NIPI n. e. vs. Nivolumab n. e. (HR 1,49; 95 % CI 0,09–23,94; <math>p = 0,777</math>).</p> <p>Anteil der Patienten mit Ereignis:</p> <p>CA209-067 NIPI 45,8 % vs. Nivolumab 14,4 %.</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI 46,2 % vs. Nivolumab 14,3 %.</p> <p>Teil 4 NIPI 33,3 % vs. Nivolumab 14,3 %.</p> <p>Gepoolte Analysen beider Studien:</p> <p>HR 4,12 (95 % CI 2,78–6,1); kein p-Wert angegeben.</p> <p>Subgruppen</p> <p>Bei den Abbrüchen wegen UE zeigten sich in Subgruppenanalysen positive Interaktionstests bez. Metastasierungsgrad und Alter. Die Effektmodifikation war jedoch nur qualitativ in dem Sinne, dass Abbrüche bei Metastasierungsgrad M0, M1a und M1b (HR 7,64 vs. 2,90 bei M1c; Interaktion <math>p = 0,031</math>) und im Alter <math>&lt; 65</math> Jahren noch häufiger waren (HR 9,73 vs. 2,36 bei Alter <math>\geq 65</math> Jahren; Interaktion <math>p = 0,004</math>).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4E S. 663</p>	<p><b><u>Tod wegen UE</u></b></p> <p>Die Todesfälle aufgrund von UE werden im Dossier nicht gesondert dargestellt und vom IQWiG nicht bewertet. Sie finden sich als UE CTCAE Grad 5 im Dossier. Auch hier findet sich eine höhere kumulative Inzidenz im NIPI-Arm im Vergleich zum Nivolumab-Arm. NIPI 17 Patienten (5,4 %) vs. Nivolumab 5 Patienten (1,6 %).</p> <p>Es zeigen sich somit teils signifikant höhere Raten an Nebenwirkungen unter NIPI gegenüber Nivolumab, die auch teilweise signifikant früher auftreten. Das IQWiG hat die Daten metaanalytisch zusammengefasst (s. o.) und kommt zu dem Schluss, dass sich für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab zeigen. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG grundsätzlich an. Für die Bewertung liegen formal zwei randomisierte kontrollierte Studien vor; von der Wichtung der Daten kommt aber der Studie CA209-038 nur eine sehr untergeordnete Bedeutung zu und das IQWiG sieht sie nicht als ausreichend für eine Replikation der Ergebnisse an, die Bewertung gründet sich auf die CA-209-067-Studie.</p> <p>Im Gesamtüberleben besteht zwar für die Nivolumab/Ipilimumab-</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung aller im Nutzenbewertungsverfahren verfügbar gemachten Daten ergeben sich für den G-BA ausschließlich negative Effekte für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wt-Melanom lassen sich erhebliche Nachteile insbesondere für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4)</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination ein positiver numerischer Trend, dieser ist aber nicht signifikant. Die Rate schwerer und schwerwiegender UE, der therapiebedingten Therapieabbrüche und der therapiebedingten Mortalität ist im Nivolumab/Ipilimumab-Arm dagegen erheblich höher.</p> <p>Dem steht keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber, auch besteht keine Verbesserung der Lebensqualität. Insgesamt resultiert durch die ausgeprägte Toxizität ein geringerer Nutzen der Kombinationstherapie.</p>	<p>sowie Abbruch wegen UE feststellen. Zudem sind statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Skala „Obstipation“ des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens in der Endpunktkategorie Morbidität sowie in der Skala „Kognitive Funktion“ in der Endpunktkategorie Lebensqualität vorhanden.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich somit kein therapeutischer Mehrwert der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer Monotherapie mit Nivolumab ableiten.</p> <p>Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wildtyp-Melanom abgeleitet werden.</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht mindestens ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Nivolumab für nicht vorbehandelte Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem und nicht resezierbarem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist.</p>	

## 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\\_I\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2018-07\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf) (letzter Zugriff: 28. September 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](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. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014; 371: 1877-1888.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364: 2517-2526.
5. Robert C, Long GV, Brady B et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320-330.
6. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al.: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2006-2017.
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 373: 23-34.

## 5.6 Stellungnahme d Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	8. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das Verfahren zu Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF Wildtyp wird zum dritten Mal durchgeführt, jetzt erneut nach Ablauf der im vorherigen Verfahren gesetzten Frist von 6 Monaten. Der G-BA hat in der Wiederaufnahme des Verfahrens keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="150 836 1323 1062"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 836 309 884">G-BA</th> <th data-bbox="309 836 490 884">ZVT</th> <th colspan="2" data-bbox="490 836 913 884">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="913 836 1323 884">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="150 884 309 959">Subgruppen</th> <th data-bbox="309 884 490 959"></th> <th data-bbox="490 884 701 959">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="701 884 913 959">Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="913 884 1108 959">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1108 884 1323 959">Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="150 959 309 1062">keine</td> <td data-bbox="309 959 490 1062">Nivolumab oder Pembrolizumab</td> <td data-bbox="490 959 701 1062">nicht quantifizierbar</td> <td data-bbox="701 959 913 1062">Hinweis</td> <td data-bbox="913 959 1108 1062">geringer als Vergleichstherapie</td> <td data-bbox="1108 959 1323 1062">Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit einem PD-1/PD-L1 Inhibitor entspricht dem klinischen Standard.</li> <li>Gegenüber der letzten Bewertung von 2017 wurden in Ergänzung zu der dreiarmigen Zulassungsstudie 209-067 jetzt auch Daten von 60 Patienten der Phase-I-Studie 209-038 in die Auswertung mit einbezogen.</li> </ul>	G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Nivolumab oder Pembrolizumab	nicht quantifizierbar	Hinweis	geringer als Vergleichstherapie	Hinweis	
G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
keine	Nivolumab oder Pembrolizumab	nicht quantifizierbar	Hinweis	geringer als Vergleichstherapie	Hinweis														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Gesamtpopulation führt die Kombination Nivolumab/Ipilimumab gegenüber Nivolumab zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp ist die Remissionsrate gesteigert, progressionsfreies und Gesamtüberleben sind nicht verlängert. Die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit wird durch einen vermehrten Einsatz von Ipilimumab in der Postprogressionstherapie des Nivolumab-Arms beeinträchtigt.</li> <li>Die Rate von schweren unerwünschten Ereignissen im CTCAE Grad 3/4 liegt unter Nivolumab/Ipilimumab in der Gesamtzulassungsstudie bei 75%, unter Nivolumab bei 45%.</li> </ul> <p>Die Kombination Nivolumab/Ipilimumab ist die wirksamste Therapie beim fortgeschrittenen Melanom. Sie wird in zahlreichen Zentren inzwischen als Standard eingesetzt. Die Nebenwirkungen, insbesondere die Diarrhoe, erfordern ein strukturiertes Management.</p> <p>Aufgrund der guten Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren mit hohen Überlebensraten werden diese Arzneimittel auch bei Patienten mit BRAF V600 Mutation in der Erstlinientherapie eingesetzt. Eine alleinige Nutzenbewertung für Patienten mit BRAF Wildtyp ist nicht sinnvoll.</p> <p>Unklar ist die Wirksamkeit von Nivolumab beim metastasierten Melanom, wenn Nivolumab bereits in der adjuvanten Situation nach vollständiger Resektion von Lymphknoten- oder Organmetastasen eingesetzt wurde.</p>	<p>Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.</p> <p>Insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Nutzenbewertungen des G-BA, als auch den Therapieempfehlungen in Leitlinien, wird den BRAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren (Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib) vom G-BA ein evidenzbasiert höherer Stellenwert gegenüber anderen möglichen Therapieoptionen beigemessen. Folglich werden allein die Anti-BRAF/MEK-Kombinationen Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib als zweckmäßige Vergleichstherapien für nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom angesehen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. 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.</p> <p>Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen uns mit den gezielten Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich mehrere, hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom hat sich durch die Verfügbarkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren und durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern zur immunologischen Checkpoint-Modulation grundlegend geändert. Das erste, zugelassene Arzneimittel dieser neuen Gruppe von Medikamenten war der Anti-CTLA4-Rezeptor-Antikörper Ipilimumab. Er wurde 2011 von der EMA für die Zweitlinientherapie, 2013 für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Neuere Antikörper binden an PD-1 bzw. seinen Liganden PD-L1. Nivolumab war der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Anti-PD-1 Antikörper, es folgte Pembrolizumab. Inzwischen werden unterschiedliche Kombinationen getestet. Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p>	

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittene Melanom</b>									
Erstautor Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLR <sup>6</sup>	
Wolchok, 2017 [2]	alle	<b>Ipilimumab 3mg/kg KG</b>	<b>Nivolumab</b>	631	<b>19 vs 44</b>  p < 0,001	<b>2,9 vs 6,9</b>  0,55 p < 0,001	<b>19,9 vs 37,6</b>  0,65 p < 0,001	<b>34 vs 52<sup>9</sup></b>	
Wolchok, 2017 [2]	Alle	<b>Ipilimumab 3mg/kg KG</b>	<b>Ipilimumab Nivolumab</b>	629	<b>19 vs 58</b>  p < 0,001	<b>2,9 vs 11,5</b>  0,43 p < 0,001	<b>19,9 vs n.e.<sup>1</sup></b>  0,55 p < 0,0001	<b>34 vs 58<sup>9</sup></b>	
Dossier; Wolchok, 2017 [2]	alle	<b>Nivolumab</b>	<b>Ipilimumab Nivolumab</b>	630	<b>44 vs 58</b>	<b>6,9 vs 11,5</b>  0,79 p = 0,022	<b>36,9 vs n.e.</b>  0,85 n. s. <sup>13</sup>	<b>47 vs 53<sup>11</sup></b>	
Dossier; Wolchok, 2017 [2]	BRAF WT	<b>Nivolumab</b>	<b>Ipilimumab Nivolumab</b>	429	<b>47 vs 54</b>	<b>7,9 vs 11,2</b>  0,86 n. s.	<b>33,3 vs 42,2</b>  0,88 n. s.	<b>44 vs 49<sup>11</sup></b>	
Hodi [3]		<b>Ipilimumab 3mg/kg KG</b>	<b>Ipilimumab Nivolumab</b>	142	<b>8,5 vs 55,8</b>	<b>3,0 vs n.e.<sup>12</sup></b>  0,36	<b>n.e vs n.e.<sup>12</sup></b>  0,74	<b>53,6 vs 63,8<sup>10</sup></b>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,26		
Robert, 2015 [4]	alle	Ipilimumab	Pembrolizumab alle 2 Wochen	557	11,9 vs 33,7 p < 0,001	2,8 vs 5,5 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 74,1 0,63 p = 0,0005	
Robert, 2015 [4]		Ipilimumab	Pembrolizumab alle 3 Wochen	555	11,9 vs 32,9 p < 0,001	2,8 vs 4,1 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 68,4 0,69 p = 0,0036	

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> ÜLR – Überlebensrate, in %; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>8</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; <sup>9</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 3 Jahren, in %; <sup>10</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 24 Monaten, in %; <sup>11</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 48 Monaten, in %; <sup>12</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>13</sup> n. s. – nicht signifikant;

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Standard für die Erstlinientherapie von nicht-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF Wildtyp ist ein PD-1 Inhibitor. In direkt vergleichenden Studien ist die Wirksamkeit höher und die Verträglichkeit besser als eine Therapie mit Ipilimumab. Ergebnisse direkt vergleichender Studien zu den PD-1 Inhibitoren liegen bisher nicht vor. In Leitlinien werden Nivolumab und Pembrolizumab als gleichwertig empfohlen [5].</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit BRAF V600 Mutation ist entweder eine PD-1 Monotherapie oder die Kombination aus einem BRAF-Inhibitor (Binimetinib, Dabrafenib oder Vemurafenib) mit einem MEK-Inhibitor (Cobimetinib, Encorafenib oder Trametinib).</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Wesentliche Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-067 (Checkmate 067). Diese Studie war dreiarmig. Dritter Arm war die Monotherapie mit Ipilimumab. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. 68% der eingeschlossenen Patienten hatten einen</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BRAF Wildtyp. Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [2, 6, 7].</p> <p>In der jetzt zusätzlich ausgewerteten Studie CA209-038 wurde der Einfluss von Nivolumab / Ipilimumab und von Nivolumab Monotherapie bei Patienten ab 16 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom auf immunmodulatorischen Biomarkern untersucht. Zwei Arme dieser Studie mit insgesamt 60 Patienten waren randomisiert. Da diese Studie nicht das Gesamtüberleben als primären Endpunkt hatte, fokussieren wir auf die Zulassungsstudie CA209-067.</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkt bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. In der Studie CA209-067 führte Nivolumab/Ipilimumab gegenüber Nivolumab nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Die Überlebensraten nach 4 Jahren lagen unter der Kombinationstherapie bei der Gesamtpopulation um 5%, bei BRAF-Wildtyp-Patienten um absolut 6% höher als unter Nivolumab Monotherapie. Die Bewertung der Überlebenszeit wird dadurch erschwert, dass in der Gesamtpopulation 29% der Patienten im Nivolumab-Arm später eine Therapie mit Ipilimumab erhielten, im Nivolumab/Ipilimumab-Arm waren es nur 6%. Die Ipilimumab-Monotherapie kann die Überlebenszeit verlängern. Im Nivolumab-Arm erhielten auch 19% der</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten später eine Therapie mit BRAF-MEK-Inhibitoren, verglichen mit 13% im Nivolumab/Ipilimumab-Arm. Auch BRAF-MEK-Inhibitoren können die Überlebenszeit verlängern.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</b></p> <p>In der Gesamtpopulation und in der BRAF-Wildtyp-Population führte Nivolumab/Ipilimumab gegenüber Nivolumab zu einer Erhöhung der Remissionsrate. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde in der Gesamtpopulation signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,76; Median 4,6 Monate), nicht in der BRAF-Wildtyp-Population.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurde in der Studie CA209-067 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwandt. Eine ausführliche, akademische Analyse wurde separat publiziert [6]. Sowohl in der Kombination Nivolumab/Ipilimumab als in der Monotherapie wurde die Lebensqualität erhalten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte der Immuntherapie. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist unter Nivolumab/Ipilimumab mehr als doppelt so hoch als unter Nivolumab (<b>45</b> vs <b>75%</b>). Besonders relevant sind Autoimmunphänomene wie Enterokolitis, Pneumonitis, Myokarditis und Endokrinopathien. Assoziierte Symptome sind insbesondere Diarrhoe, Dyspnoe, Appetitminderung und Fatigue. Relevante Befunde sind die Erhöhung von Pankreas- und Leber-assoziierten Enzymen sowie Veränderungen wie Schilddrüsenparameter.</p>	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die institutseigene Methodik ermöglicht keine Berechnung eines Zusatznutzens auf der Basis von Remissionsraten und von progressionsfreiem Überleben. Das führt in diesem Verfahren dazu, dass kein positiver Nutzen erkannt wird, obwohl die progressionsfreie Überlebenszeit in der Gesamtüberlebenszeit deutlich verlängert wurde und die Gesamtüberlebenszeit durch den späten Einsatz von Ipilimumab im Nivolumab-Arm nur eingeschränkt beurteilbar ist. Es wird keine adäquate Methodik zur Berechnung des Switching-Effektes von Ipilimumab in der Postprogressionstherapie eingesetzt.</p> <p>Die Beschränkung des Verfahrens auf Patienten mit BRAF-Wildtyp wird nicht kritisch thematisiert.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Bewertung von Symptomen wäre es aus ärztlicher Sicht sinnvoll, zwischen Krankheit und Nebenwirkungen zu differenzieren. Die Patienten der Studie nehmen diese Differenzierung offensichtlich vor und empfinden keine nachhaltige Einschränkung der Lebensqualität durch die akuten und belastenden Nebenwirkungen [6].</p>	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das Verfahren zur Kombinationstherapie von Nivolumab/Ipilimumab in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms wird nach einer erneut sehr kurzen Frist jetzt schon zum zweiten Mal wiederaufgenommen. Hintergrund war die Erwartung belastbarer Daten zur Überlebenszeit nach längerer Beobachtungszeit.</p> <p>Die Daten zu den 4-Jahresüberlebensraten liegen jetzt vor und zeigen einen numerisch stabilen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie. Erschwert wird die Auswertung durch die Verfügbarkeit und Anwendung zahlreicher unterschiedlicher Arzneimittel in der Postprogressionstherapie. Ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Studienarmen findet sich vor allem beim Einsatz von Ipilimumab, wodurch eine Art Crossover-Studie resultiert. In der Gesamtpopulation findet sich darüber hinaus ein Ungleichgewicht mit einer höheren Rate von BRAF-/MEK-Inhibitoren im Nivolumab-Monotherapie-Arm.</p> <p>Die klinische Problematik der massiven Diarrhoen unter</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung aller im Nutzenbewertungsverfahren verfügbar gemachten Daten ergeben sich für den G-BA ausschließlich negative Effekte für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600wt-Melanom lassen sich erhebliche Nachteile insbesondere für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) sowie Abbruch wegen UE feststellen. Zudem sind statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Skala „Obstipation“ des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens in der Endpunktkategorie Morbidität sowie in der Skala „Kognitive Funktion“ in der Endpunktkategorie Lebensqualität vorhanden.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich somit kein</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nivolumab/Ipilimumab auf der Basis von Autoimmunphänomenen ist allen größeren Notfallambulanzen inzwischen sehr präsent. Die Diarrhoen treten innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen nach Therapiebeginn auf, bei den meisten Patienten innerhalb der ersten beiden Therapiezyklen. Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Dermatologie haben eigene Fragenkataloge und differenzierte Empfehlungen zum Management dieser Komplikation erarbeitet und publiziert [8]. Von großer Bedeutung ist die Beobachtung, dass auch Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen langfristig von der Immuntherapie profitieren, numerisch sogar im stärkeren Maße als Patienten ohne diese Nebenwirkungen [7].</p> <p>In vielen Zentren ist die Kombination inzwischen zum Standard geworden. Damit erhalten Patienten die Möglichkeit der höheren Ansprechrate und der höheren Überlebensrate. Der Patienten muss die möglichen, belastenden Nebenwirkungen gegen die Hoffnung auf längeres, rezidivfreies Überleben abwägen. Viele Patienten entscheiden sich für die Kombination. Beim Auftreten schwerer unerwünschter Nebenwirkungen kann die Immuntherapie auf Nivolumab-Monotherapie deeskaliert werden.</p>	<p>therapeutischer Mehrwert der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer Monotherapie mit Nivolumab ableiten.</p> <p>Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab bei der Behandlung von therapie-naiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wildtyp- Melanom abgeleitet werden.</p>

## 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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile)
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined nivolumab and ipilimumab monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23-34, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1504030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030)
3. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al.: Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1558-1568, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30366-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30366-7)
4. Robert C, Schachter J, Long GV et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 372:2521-2532, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093)
5. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2016. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OLI\\_S3\\_Melanom\\_2016-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom_2016-08.pdf)
6. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok JD et al.: Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 82:80-91, 2017. DOI: [10.1016/j.ejca.2017.05.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.031)
7. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS et al.: Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol* Aug 25, 2017 (Epub ahead of print). DOI: [10.1200/JCO.2017.73.2289](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.2289)
8. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L et al.: Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 14:662-681, 2016. DOI: [10.1111/ddg.13047](https://doi.org/10.1111/ddg.13047)

## 5.7 Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	05.10.2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) plus Ipilimumab (YERVOY®)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft nimmt im Folgenden zur IQWiG-Bewertung von Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®) vom 13.09.2018 Stellung.</p> <p>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]</p> <p>Im fernmetastasierten Stadium betrug die durchschnittliche Überlebenszeit von Melanompatienten bis vor einigen Jahren lediglich sechs Monate im Median bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von nur 25 Prozent. Damit gehört das metastasierte Melanom zu den sehr aggressiv verlaufenden Tumorerkrankungen.[2]</p> <p>Mit der Zulassung von Ipilimumab als Immun-Checkpoint-Inhibitor konnte erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht werden.[3] Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zum Wirkstoff Ipilimumab konnte zeigen, dass sich nach drei Jahren ein Plateau der Überlebenskurve manifestiert.[4, 5] Mit der Weiterentwicklung der Immun-Checkpoint-Blockade hin zur PD-1- bzw. PD-1-Liganden-Inhibition haben sich die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nochmals wesentlich verbessert.</p> <p>Für Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom konnte das Überleben darüber hinaus durch den Einsatz zielgerichteter Therapien (kombinierte Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren) verlängert werden.</p> <p>Nivolumab und Ipilimumab sind in der jeweiligen Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms bereits länger zugelassen.</p> <p>Am 30.5.2016 erfolgte die Zulassung der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab für</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit metastasiertem Melanom in Europa.	

## **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms**

In einer 2013 publizierten "extendierten" Phase-I-Studie wurden erste Daten zu hohen Ansprechraten unter einer Kombination von CTLA-4- und PD1-Inhibition berichtet.[6] In einer daraufhin durchgeführten doppelblind-randomisierten Phase-II-Studie (Checkmate 69) wurde die Kombination von 4 Einzeldosen Ipilimumab (3 mg/kg) mit Nivolumab (1 mg/kg) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab 3 mg/kg im Vergleich zu einer Monotherapie mit 4 Dosen Ipilimumab 3 mg/kg untersucht. Es fand sich eine Ansprechrate im Kombinationsarm von 61% für BRAF-Wildtyp sowie 52% für BRAF-V600 mutierte Fälle gegenüber 11% bzw. 10% unter Therapie mit Ipilimumab.[7]

Kürzlich veröffentlichte Daten zum Gesamtüberleben von Patienten in der randomisierten Phase-II-Studie "Checkmate 69" zeigten Raten von 73% und 64% Gesamtüberleben nach einem bzw. zwei Jahren. Das mediane Gesamtüberleben war dementsprechend noch nicht erreicht. [8]

Die Phase-III-Studie Checkmate-67 untersucht die Wirksamkeit von Nivolumab plus Ipilimumab sowie die Monotherapie mit Nivolumab im Vergleich zur Therapie mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie. In diese Studie wurden therapienaive BRAF-V600 mutierte und BRAF-Wildtyp-Patienten eingeschlossen.

Im Ergebnis zeigte sich eine signifikant besseres Ansprechen sowie ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben im Kombinationsarm verglichen mit der Monotherapie mit Ipilimumab.[9] In einer kürzlich veröffentlichten Auswertung der 3-Jahres-Überlebensdaten zeigte sich unter der kombinierten Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab eine Gesamtüberlebensrate von 58% verglichen mit 52% (Nivolumab Monotherapie) bzw. 34% (Ipilimumab Monotherapie).[10]

In der folgenden Tabelle sind zum Vergleich repräsentative Kenndaten zu Ansprechen und Überlebensraten unter den derzeit verfügbaren Immuntherapien für das Melanom zusammengefasst:

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

In der Gesamtbetrachtung aller im Nutzenbewertungsverfahren verfügbar gemachten Daten ergeben sich für den G-BA ausschließlich negative Effekte für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wt-Melanom lassen sich erhebliche Nachteile insbesondere für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) sowie Abbruch wegen UE feststellen. Zudem sind statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Skala „Obstipation“ des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens in der Endpunktkategorie Morbidität sowie in der Skala „Kognitive Funktion“ in der Endpunktkategorie Lebensqualität vorhanden.

Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich somit kein therapeutischer Mehrwert der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer

	Ansprec hen [%]	Progressions- freies ÜL [Monate]	Gesamt- überleben [Monate]	2-Jahres ÜLR	3-Jahres ÜLR
Ipilimumab (anti-CTLA4)	11 % <sup>6</sup> - 13 % <sup>1</sup> - 19 % <sup>3</sup>	2.9 <sup>3</sup> - 3.3 <sup>1</sup>	15.9 <sup>1</sup> - 19.9 <sup>3</sup>	43 % <sup>1</sup>	34 % <sup>3</sup>
Pembrolizu mab (anti-PD1)	36 % <sup>1</sup> -	4.9 <sup>5</sup> - 8,3 <sup>1</sup>	24.4 <sup>5</sup> - 32.3 <sup>1</sup>	50 % <sup>5</sup> - 55 % <sup>1</sup>	[50 <sup>33m.</sup> ] <sup>1</sup>
Nivolumab (anti-PD1)	44 % <sup>3</sup>	6.9 <sup>3</sup>	17.3 <sup>2</sup> - 37,6 <sup>3</sup>	48 % <sup>2</sup> - 58 % <sup>4</sup>	52 % <sup>3</sup>
Nivolumab + Ipilimumab	58 % <sup>3</sup> - 59 % <sup>6</sup>	11.5 <sup>3</sup>	NR	64 % <sup>6</sup>	58 % <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Keynote 006; <sup>2</sup>CA209-003; <sup>3</sup>Checkmate 067; <sup>4</sup>Checkmate 066; <sup>5</sup>Keynote 001; <sup>6</sup>Checkmate 069; NR: Medianes Überleben noch nicht erreicht/berichtet

Es zeigt sich ein der Tendenz eine nochmalige Verbesserung aller relevanten Parameter durch eine Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien.

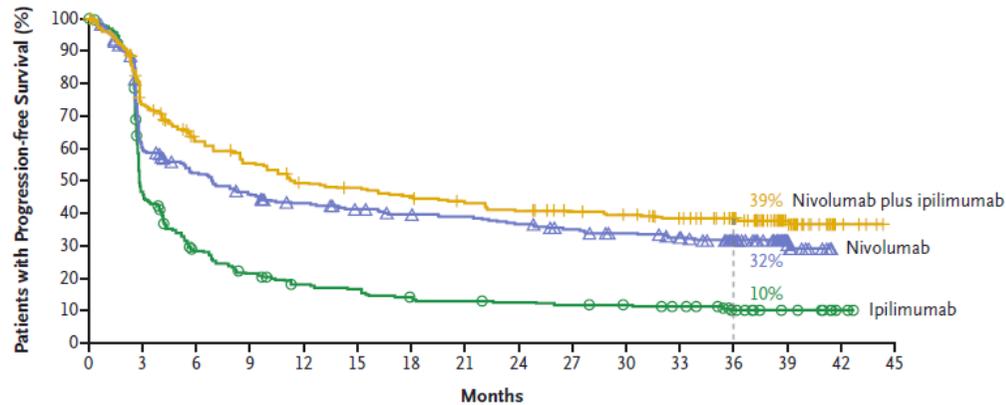
Die Kennzahlen liegen in einem Bereich, der mit dem Therapieerfolg durch den Einsatz der kombinierten zielgerichteten Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren bei BRAF-V600-mutierten Melanomen vergleichbar ist.

Ein formaler Vergleich der Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit PD-1 Blockade liegt nicht vor, allerdings zeigt sich in der Analyse der Checkmate-67 Daten eine signifikant erniedrigte Hazardratio von 0,74 (95%-CI 0,60 - 0,92)

Monotherapie mit Nivolumab ableiten.  
Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, kann aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wildtyp- Melanom abgeleitet werden.

für das progressionsfreie Überleben zugunsten der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab. [J. Wolchok; ASCO Jahrestagung, Chicago, 6.Juni 2016]

A Progression-free Survival



No. at Risk

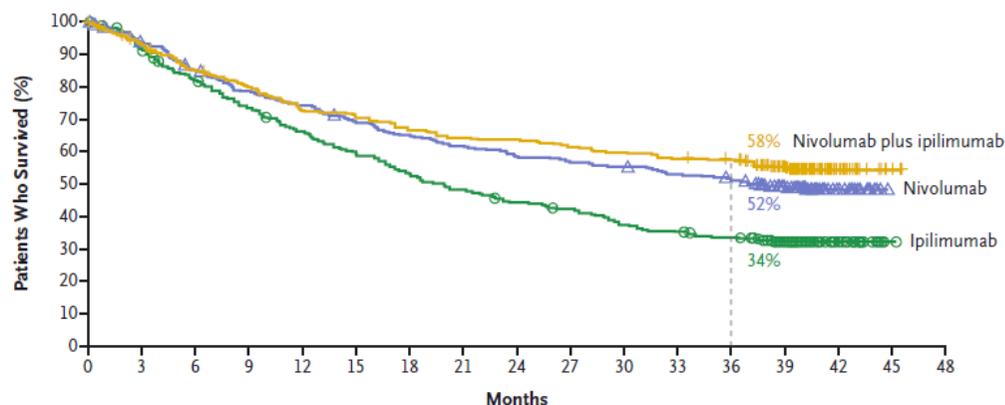
Nivolumab plus ipilimumab	314	218	175	155	136	131	124	117	110	104	100	92	75	29	5	0
Nivolumab	316	177	151	131	119	111	105	102	96	87	81	75	61	24	0	0
Ipilimumab	315	136	78	58	46	42	34	32	30	28	26	23	15	8	2	0

Der Kurvenverlauf der im Herbst 2017 veröffentlichten Follow-up-Analyse legt nahe, dass das progressionsfreie Überleben einen über die Nachbeobachtung sehr stabilen Unterschied aufweist und die Kurven bislang keine weitere Tendenz zur Konvergenz zeigen. Es ist im Stadium IV des Melanoms wahrscheinlich, dass sich ein stabiler PFS-Vorteil in einen Überlebensvorteil übersetzt. Dabei muß festgehalten werden, dass die Schätzungen über 36 Monate hinaus noch von einer deutlichen Unsicherheit hinsichtlich der Zensierungen bzw. der noch unzureichenden Follow-up-Zeit geprägt sind.[10]

Es stellt sich dennoch die Frage, warum sich die höheren Ansprechraten, vor allem aber der beschriebene PFS-Vorteil nicht in einem verbesserten Gesamtüberleben niederschlagen.

In der Ansicht der Gesamtüberlebensraten finden sich hierzu Hinweise.

## B Overall Survival



### No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	117	107	100	68	20	2	0

Die mit Ipilimumab (untere Kurve) behandelten Patienten zeigen auch in der Publikation vom Herbst 2017 ein im Hinblick auf die bisher bekannten Daten bemerkenswert gutes Gesamtüberleben mit einer geschätzten 3-Jahres-Überlebensrate von 34 Prozent. Diese sicher nicht dem Effekt von Ipilimumab allein zuschreibbare Überlebensrate wird maßgeblich auch von den Folgetherapien nach eingetretenem Progress der Erkrankung beeinflusst. So erhielten viele der Ipilimumab-behandelten Patienten nach Fortschreiten der Erkrankung eine Behandlung mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren, sofern eine BRAF-V600-Mutation vorlag, oder eine Therapie mit einem PD-1-Antikörper. Diese, auch in der Zweitlinie nach heutigem Wissensstand ebenfalls wirksamen Therapien führen zu einer weiteren Verlängerung des Gesamtüberlebens und damit teils zu einer Nivellierung, teils zu einem Hinausschieben des primär durch die Immunkombination induzierten Vorteils.

Ein ähnlicher Effekt ist in der Gruppe der mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten zu vermuten. Ein erheblicher Anteil (26%) erhielt nach Abbruch der Nivolumab-Therapie eine Monotherapie mit Ipilimumab. Es ist berichtet worden, dass relativ frühzeitig nach der letzten Gabe eines PD1-Antikörpers verabreichtes Ipilimumab einen verzögerten Kombinationseffekt erzielen kann und bei einem Teil der Patienten ein Ansprechen in der zweiten Linie.[11]

In der Analyse von Subgruppen fällt des weiteren auf, dass insbesondere jene Patienten von der Kombination gegenüber einer Nivolumab-Monotherapie profitieren, deren Tumorzellen den Liganden PD-L1 nicht exprimieren.[9] Die klinische Bedeutung der PD-L1-Expression als relevanter Marker ist derzeit unter intensiver Beforschung. Probleme in der Standardisierung des Testes sowie die fehlende prospektive Evaluation als prognostischer bzw. prädiktiver Marker lassen derzeit eine klinische Relevanz nicht klar erkennen.

### **Nutzen für Patienten mit Hirnmetastasen**

Hirnmetastasen treten bei einem großen Teil der Patienten mit metastasierendem Melanom im Verlauf einer fortschreitenden Erkrankung auf. Sie sind oftmals prognosebestimmend und definitive Todesursache mit einem medianen Überleben, das vor der Verfügbarkeit neuer Behandlungsmethoden trotz Neurochirurgie, Bestrahlung oder Chemotherapie bei lediglich drei Monaten lag.

Auch die Zulassung bzw. Einführung der ersten CTLA-4 gerichteten Checkpoint-Inhibitoren konnte die Situation von Patienten mit Hirnmetastasen in der Praxis oftmals nur unwesentlich verbessern.[12]

Der erste erheblich Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen war mit der Zulassung spezifischer MAP-Kinase-Inhibitoren beim BRSF-V600-mutierten Melanom zu verzeichnen. Intrakranielle Metastasen sprechen auf die Behandlung mit BRAf-Inhibitoren und insbesondere auf die kombinierte Behandlung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren ähnlich gut an wie extrakranielle Metastasen, wenngleich das progressionsfreie Überleben tendenziell etwas geringer ist. Dennoch konnte für diese Patientengruppe eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Intervalls erzielt werden.

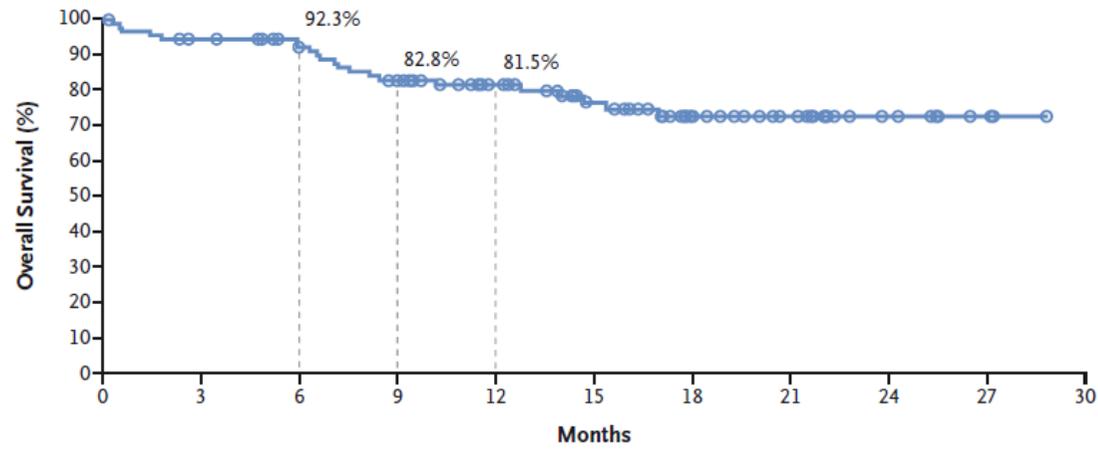
Mit der Einführung von anti-PD-1 Antikörpern konnten erstmals für Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren nennenswerte Ansprechraten erzielt werden.[13] Ansprechen und Dauer der Remission waren allerdings tendenziell schlechter als bei ausschließlich extrakranieller Metastasierung.

Erst kürzlich wurden abschließende Analysen zur kombinierten Ipilimumab/Nivolumab-Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen publiziert. [14]

Mit einem objektiven Ansprechen (partielle und komplette Remissionen) in 51% der Patienten (n=48 von 94) wurde eine Wirksamkeit gezeigt, die der Wirkung einer kombinierten BRAF-/MEK-Inhibition in einem vergleichbaren Kollektiv entspricht (58% PR+CR; Davies, M. Combi-

Bezüglich des Subgruppenmerkmals PD-L1-Status ergab keine der durchgeführten Analysen zum Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert > 0,05) zwischen den Subgruppen, unabhängig vom berücksichtigten Schwellenwert (< 1 % vs. ≥ 1 %, < 5 % vs. ≥ 5 % und < 10 % vs. ≥ 10 %) und unabhängig davon, ob die Gesamtpopulation der Studie CA209-067 oder die bewertungsgegenständliche Teilpopulation mit BRAF-V600-Wildtyp betrachtet wird.

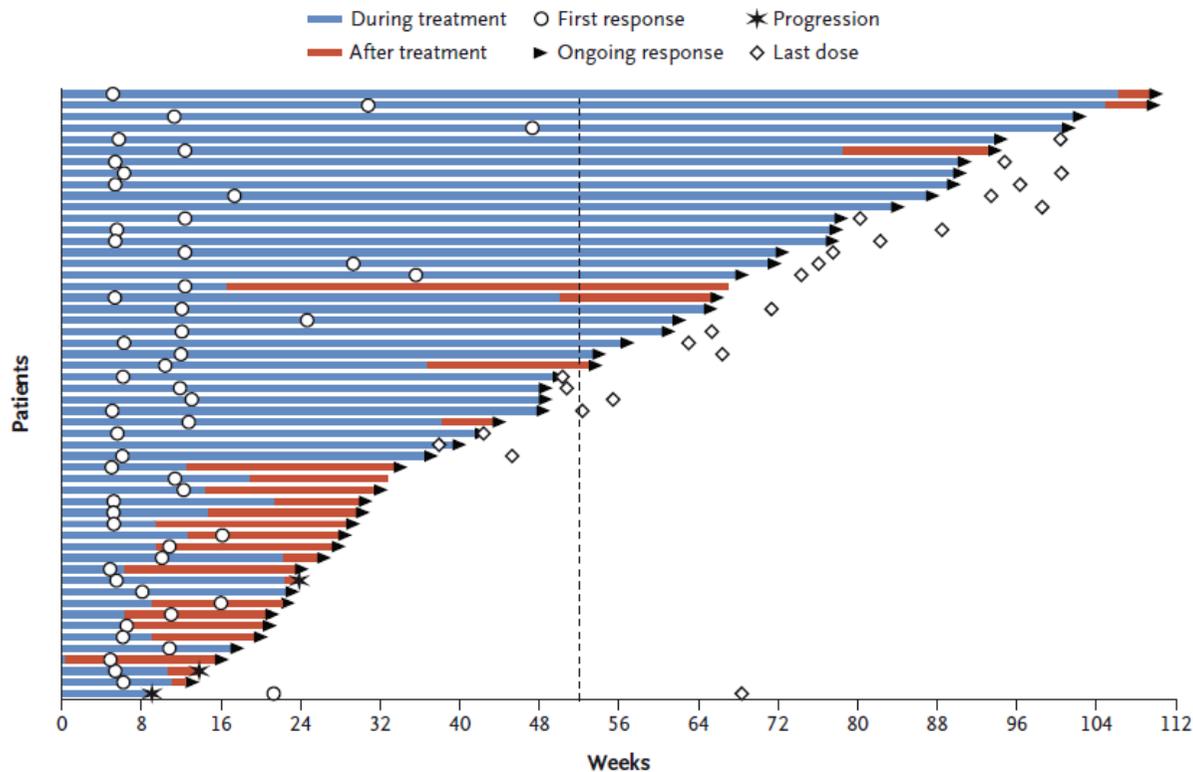
MB, Oral Session, ASCO 2017)



No. at Risk 94 86 78 69 54 41 27 19 9 3 0

(Tawbi, H. et al. [14])

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



(Tawbi, H. et al. [14])

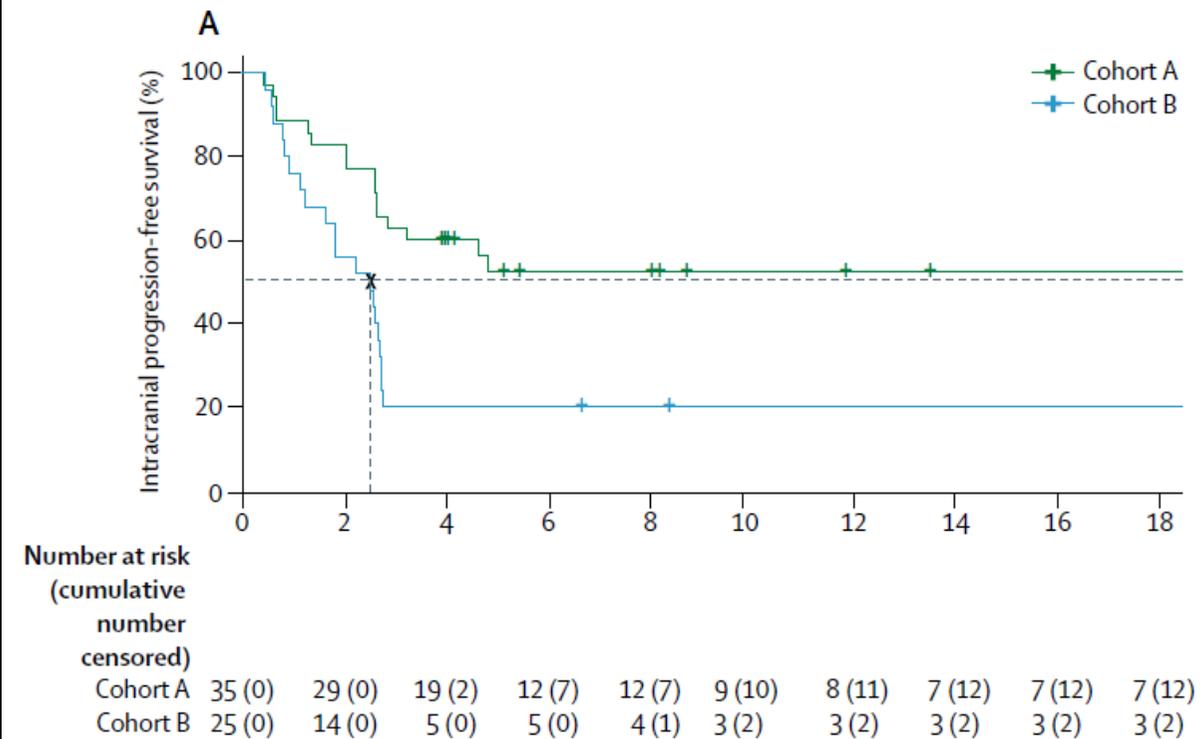
Bemerkenswert ist die Tatsache, dass eingetretene Remissionen - ähnlich wie bei Patienten mit extrakraniellen Metastasen - auch nach Beendigung der Therapie wegen Auftretens von Toxizitäten anzuhalten scheinen.

In einer weiteren Publikation wurden Ergebnisse einer randomisierte Phase II Studie zum Vergleich von Ipilimumab plus Nivolumab gegenüber Nivolumab Monotherapie in den in Keynote-67 verwandten Dosierungen präsentiert. Die eingeschlossenen Patienten waren Immuntherapie-naiv, Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren konnten jedoch mit BRAF-/MEK-Inhibitoren vorbehandelt sein.[15]

Wiederum konnte eine bemerkenswerte Ansprechrates (46% partielle und komplette

Remissionen) gezeigt werden. Für behandlungsnaive Patienten betrug die Ansprechrate 56%. Bei knapp 50 Prozent der Patienten konnte eine stabile Krankheitskontrolle deutlich über 1 Jahr hinaus erzielt werden.

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



Kohorte A: Ipi+Nivo Kohorte B: Nivo

[15]

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

Regime	n	IC OR	Median ic PFS	12-Mon. OS
CM 204 Nivo/Ipi	94	55 % (21% CR)	NR (>12 m)	81,5 %
ABS Nivo ± Ipi	76	56 % <sup>1</sup>	NR (>6 m)	n.s. (6m:80%)
Combi-MB Dabra/Tram	125	75-88 %	4.2-7.2 Monate	44-69 %
Pembrolizumab	18	22 %	n.a.	n.a.
Vemurafenib	146	18-27 % <sup>2</sup>	3.7 Monate	35-42 %
Break MB Dabrafenib	172	31-39 %	4 Monate	n.a. (< ~40%)
Ipilimumab	72	5-10 %	2.7 Monate	20-30 %

<sup>1</sup>BRAF-/MEK-naive Pts <sup>2</sup>Central vs. investigator assessment

Tawbi, N Engl J Med 2018, Long, Lancet Oncol 2018, Margolin, Lancet Oncology, 2012, Goldberg Lancet Onc 2016, McArthur Annal Onc 2017, Long Lancet Onc 2012

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

Während die Mehrzahl der Melanome von der äußeren Haut ausgeht (kutane Melanome), geht eine Subgruppe von der Schleimhaut aus, insbesondere von der Genital-, Magen-Darm-Schleimhaut oder der Schleimhaut im Kopf-Hals-Bereich. Diese mukosalen Melanome zeichnen sich häufig durch einen aggressiven Verlauf aus, in der Mehrzahl fehlt eine Mutation (wie BRAF V600), auf die eine zielgerichtete Therapie aufgebaut werden kann.

In einer gepoolten Analyse wurden Patienten mit mukosalen Melanomen aus verschiedenen Studien zusammengefasst, die entweder Ipilimumab, Nivolumab oder Nivolumab plus Ipilimumab bekommen hatten.[16] 86 Patienten hatten Nivolumab bekommen, 36 Ipilimumab und 35 Nivolumab plus Ipilimumab. Das mediane PFS in den drei Gruppen war 3.0 Monate, 2.7 Monate und 5.9 Monate, die Ansprechrate 23.3%, 8.3% und 37.1%. Aus der Kaplan-

<p>Meier-Analyse wird deutlich, dass es sich - wie bei den kutanen Melanomen - um relativ andauernde Remissionen handelt, wobei das Gesamtüberleben aufgrund der begrenzten Nachbeobachtungszeit noch nicht berichtet wurde.</p> <p>Dennoch stellt die Kombination Nivolumab+Ipilimumab auch für diese ungünstige Subgruppe des metastasierten mukosalen Melanoms eine wertvolle Therapieoption dar.</p> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>Im Vergleich zu einer Therapie mit Ipilimumab haben die PD-1 Inhibitoren in der Monotherapie keine vermehrten Toxizitäten, sondern insbesondere im Hinblick auf autoimmune Nebenwirkungen ein tendenziell günstigeres Sicherheitsprofil.</p> <p>In der aktuell zugelassenen Kombination von Nivolumab und Ipilimumab finden sich vermehrt Nebenwirkungen im Bereich autoimmun verursachter Entzündungsreaktionen verschiedener Organe, insbesondere des Darms, der Leber, der Hirnanhangsdrüse (Hypophysitis) und anderer mehr. Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 finden sich unter Kombination in 55% der Fälle verglichen mit 27% unter Ipilimumab.[9] In den meisten Fällen sind diese Nebenwirkungen sicher zu beherrschen, in manchen Fällen, wie zum Beispiel beim Auftreten einer autoimmunen Hypophysitis, können behandlungspflichtige Restzustände persistieren.</p> <p>Wichtig festzuhalten bleibt, dass Patienten, die ihre Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen mussten, nicht notwendig ein schlechteres Ansprechen oder ein verkürztes Überleben hatten. In einer kombinierten Analyse der Daten aus Checkmate-69 und Checkmate-67 fand sich ein tendenziell besseres progressionsfreies Überleben sowie eine höhere Ansprechrate (68,2 % versus 50,2 %) bei den Patienten, die wegen - vornehmlich immunvermittelter- Nebenwirkungen die Therapie vorzeitig beenden mussten. Als mögliche Erklärung wird eine Korrelation zwischen erwünschter antitumorale Immunität und dem Auftreten anderer autoimmuner Reaktionen diskutiert.</p>	
<p>Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer kombinierten Immuntherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab bei Patienten mit metastasiertem Melanom erneut folgende Punkte anbringen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. die Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab stellt trotz einer im Vergleich zur Monotherapie höheren Toxizität einen weiteren Fortschritt in der Behandlung des</li> </ol>	

metastasierten Melanoms dar. Patienten, die eine Behandlung wegen autoimmuner Nebenwirkungen abbrechen haben keinen Nachteil im Behandlungserfolg.

2. Sie bietet für Patienten - auch jenen ohne BRAF-V600-Mutation - eine Therapieoption, die der kombinierten zielgerichteten Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren im Hinblick auf die Ansprechrate nahezu ebenbürtig ist, dabei aber wesentlich dauerhaftere Remissionen bietet.
3. Der Vorteil der Kombination gegenüber der Monotherapie besteht aus klinischer Sicht insbesondere für Patienten, die ungünstige prognostische Faktoren aufweisen, wie Hirnmetastasen, mukosale Melanome oder erhöhte Tumormarker (LDH).
4. Es kann aus den vorliegenden Daten ein stabiles Ansprechen für einen erheblichen Teil der Patienten entnommen werden. Für eine sichere Aussage zur Nachhaltigkeit im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtüberleben ist es zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weiterhin zu früh. Aktuelle Daten werden um den Zeitpunkt der Anhörung erwartet.
5. Derzeit kann weiterhin keine Aussage darüber gemacht werden, in welcher Therapieabfolge bei BRAF-mutierten Patienten eine Checkpoint-Blockade bzw. die BRAF-Inhibition eingesetzt werden sollte.
6. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Bedeutung möglicher Biomarker für die Therapieentscheidung (PD-L1-Status des Tumors, Immunstatus des Patienten u.a.) aufgrund fehlender Standardisierung und Evaluation weiterhin unklar.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.9 Tab. 3           S. 45 Tab. 18	<p>Das IQWiG formuliert zusammenfassend aus der Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden:</p> <p><b><i>Hinweis auf einen geringeren Nutzen</i></b></p> <p>Der Bericht fokussiert in dieser Abwägung wiederum auf die Grad III/IV Toxizitäten, die zwar in der Kombination häufiger sind, die aber -wie dargestellt - bei adaequatem Nebenwirkungsmanagement handhabbar sind. Ob sich die Nebenwirkungen auch auf die Lebensqualität spürbar zum Schaden der Patienten auswirkt, ist fraglich. Als belastbare Auswirkung ist in der Lebensqualitätsanalyse signifikant nur der Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) beschrieben.</p> <p>Ferner führt das IQWiG aus:</p> <p><b><i>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden</i></b></p> <p>Dieser Einschätzung ist zu widersprechen, da der Therapieabbruch per se keinen Schaden darstellt und bei der kombinierten Immuntherapie im Gegenteil nach Abbruch wegen UE's ein stabiles Ansprechen mindestens so häufig wie bei Patienten ohne Grad III/IV Toxizitäten beobachtet wird (s.o.)</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ADO befürchtet weiterhin, dass durch die tendenziell einseitige Abwertung Patienten hier ein belastbarer Nutzen vorenthalten werden könnte. In der klinischen Realität muss eine sorgfältige und sachliche Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen und eine informierte Patientenentscheidung in sehr schwierigen therapeutischen Situation möglich bleiben.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Wir schlagen eine Bewertung vor dem Hintergrund der dargestellten Studiendaten als nicht quantifizierbarer Zusatznutzen dar.</p> <p>Es sollte weiter vorrangig die Auswertung langfristigerer Überlebensdaten abgewartet werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Katalinic, A., N. Eisemann, and A. Waldmann, *Hautkrebscreening in Deutschland*. Deutsches Ärzteblatt, 2015. 112(38): p. 629-34.
2. Korn, E.L., et al., *Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(4): p. 527-34.
3. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. New England Journal of Medicine, 2010. 363(8): p. 711-23.
4. Schadendorf, D., et al., *Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma*. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(17): p. 1889-94.
5. McDermott, D., et al., *Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma*. Cancer Treatment Reviews, 2014. 40(9): p. 1056-64.
6. Wolchok, J.D., et al., *Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma*. New England Journal of Medicine, 2013. 369(2): p. 122-33.
7. Postow, M.A., et al., *Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2015.
8. Hodi, F.S., et al., *Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2016. 17(11): p. 1558-1568.
9. Larkin, J., et al., *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2015. 373(1): p. 23-34.
10. Wolchok, J.D., et al., *Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2017. 377(14): p. 1345-1356.
11. Zimmer, L., et al., *Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma*. European Journal of Cancer, 2017. 75: p. 47-55.
12. Margolin, K., et al., *Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial*. The lancet oncology, 2012. 13(5): p. 459-65.
13. Goldberg, S.B., et al., *Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2016. 17(7): p. 976-83.
14. Tawbi, H.A., et al., *Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain*. New England Journal of Medicine, 2018. 379(8): p. 722-730.
15. Long, G.V., et al., *Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study*. Lancet Oncol, 2018.
16. D'Angelo, S.P., et al., *Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis*. Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(2): p. 226-235.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Nivolumab und Ipilimumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. November 2018  
von 11:34 Uhr bis 13:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Dörfer  
Herr Weißflog

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

Herr Dr. Rosé  
Herr Lorenz

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

Frau Dr. Bender  
Frau Hofmann

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

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Wille

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

Herr Prof. Dr. Hauschild  
Herr Prof. Dr. Schadendorf

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: 11:34 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen jetzt mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel, heute zur kombinierten Anhörung, zum einen Nivolumab in Kombi mit Ipilimumab, hier Bewertung nach Fristablauf, und dann Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, weil es hier eine Angleichung der Zulassung gegeben hat.

Wir haben zwei Dossierbewertungen, zum einen die Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab, also OPDIVO, vom 13. September 2018, zum anderen die Dossierbewertung zu Ipilimumab vom 27. September 2018. Zur ersten Dossierbewertung haben zum einen natürlich der pharmazeutische Unternehmer Bistol-Myers Squibb, zum anderen MSD SHARP & DOHME, dann Roche Pharma AG, weiter die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Zur zweiten Dossierbewertung haben BMS, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann Pierre Fabre GmbH, Roche Pharma AG, Medac GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss jetzt wieder für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Wir haben hier für BMS, also für den pharmazeutischen Unternehmer, Herrn Neugebauer und Frau Kupas – sie haben wir gesehen –, Herrn Nouvertné – jawohl, da ist er – und Herrn Dr. Sickmann – jawohl. Für die Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie ist Herr Professor Hauschild anwesend, dann Professor Garbe – er ist auch da –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sind es Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Wille – sie sind auch beide da –, dann Herr Professor Wörmann für die DGHO – auch er ist noch auf dem bekannten Platz –, weiter Herr Dörfer und Herr Weißflog für MSD – sie sind da –, Herr Lorenz und Herr Dr. Rosé für Pierre Fabre – ja –, Frau Dr. Bender und Frau Hofmann für Roche sowie Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall; alles klar.

Nunmehr der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir müssen Wortprotokoll führen. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen bzw. Fachgesellschaft, wenn Sie das Wort ergreifen, damit wir das dann entsprechend im Protokoll aufschreiben können.

Nun gebe ich Herrn Neugebauer die Möglichkeit, einleitend am besten zu beiden Dossiers Stellung zu nehmen. – Bitte schön, Herr Neugebauer.

**Herr Neugebauer (BMS):** Danke. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Die Punkte, die wir heute besprechen, werden sich meines Erachtens größtenteils mit denjenigen decken, die wir auch bei uns auf der Agenda haben; wir werden gerne dazu Stellung nehmen. Uns ist die Diskussion in diesem Zusammenhang wie immer in den vorhergehenden Verfahren sehr wichtig.

Das Sicherheitsprofil der Kombination, Effekte auf die Lebensqualität und die adäquate Methodik zur Auswertung der Daten zum Gesamtüberleben sind unseres Erachtens die essenziellen Punkte in der Bewertung dieser wichtigen Therapie, die heute zumindest aus

unserer Sicht bereits einen gewissen Therapiestandard darstellt. Ich möchte einige spezifische Punkte ansprechen, und wenn Sie einverstanden sind, Herr Vorsitzender, würde ich anschließend kurz an Frau Kupas übergeben, die dann die methodischen Aspekte in dem Eingangsstatement erläutert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben ja schon hinreichend Übung in dem Verfahren. Das kennen wir ja schon; machen wir es wie immer.

**Herr Neugebauer (BMS):** Okay. – Zunächst stelle ich Ihnen gerne aber noch einmal kurz die Personen vor, die bereits in den bisherigen Verfahren zur Kombinationstherapie dabei waren und heute gemeinsam mit mir Ihre Fragen beantworten werden. Das ist zu meiner Linken Frau Dr. Kupas – sie leitet bei mir die Biostatistische Abteilung –, weiter Herr Dr. Sickmann, der die medizinischen Fragen beantworten wird, und ganz links außen Herr Nouvertné, der Ihnen für die Dossierfragen zur Verfügung steht.

Wenn wir uns das heute anschauen, so weist das IQWiG auf die in unserer Kombination häufig auftretenden schweren unerwünschten Ereignisse hin. In der Tat treten unter der gemeinsamen Behandlung mit den beiden hochwirksamen Substanzen deutlich mehr unerwünschte Ereignisse auf als unter der jeweiligen Monotherapie; das wollen wir auch nicht bestreiten. Es steht nun für uns die Frage im Raum, ob das selbst vor dem Hintergrund der unbehandelt tödlich verlaufenden Erkrankung akzeptabel ist. Hierzu sind unseres Erachtens vier Punkte relevant.

Erstens. In den sieben Jahren seit Einführung der Immuntherapie wurden die Therapiealgorithmen zur Behandlung der unerwünschten Ereignisse durch die betreuenden Ärzte, zumindest soweit uns dies bekannt ist, kontinuierlich weiterentwickelt. So sind auch schwere Nebenwirkungen bei rechtzeitiger und konsequenter Beachtung der Therapiealgorithmen in der Regel nach unserer Meinung gut behandelbar oder therapierbar.

Zudem bedeutet die hohe Abbruchrate – das ist meines Erachtens ganz wichtig – aufgrund von Nebenwirkungen nicht zwangsläufig einen Nachteil für die Patienten. Sollte die Kombinationstherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden müssen, heißt das nicht, dass die Behandlung fehlgeschlagen ist. Es konnte gezeigt werden, dass auch diese Patienten eine vergleichbare Chance auf ein Langzeitansprechen haben. Das ist, wie wir meinen, ein ganz gravierender Unterschied zu herkömmlichen Chemotherapien.

Zweitens. Die meisten unerwünschten Ereignisse treten innerhalb der ersten Zeit der Behandlung auf. Danach nimmt die Frequenz immer weiter ab. Nach sechs Monaten entspricht die Rate der neuen Ereignisse derjenigen der Nivo-Monotherapie.

Drittens. In der Auswertung der Lebensqualität zeigt sich, dass es bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung keinen signifikanten Unterschied zwischen Kombinations- und Monotherapie gibt.

Viertens zeigt die Studie 067 eine Überlebensrate von bemerkenswerten 53 % nach vier Jahren. Das ist die höchste jemals publizierte Überlebensrate einer klinischen Studie in dieser schweren Erkrankung.

Was bedeutet das, meine Damen und Herren? Das bedeutet, dass von 100 mit der Kombinationstherapie behandelten Menschen fast sieben mehr als unter einer Nivo-Monotherapie die Chance auf Langzeitüberleben haben, wohlgemerkt 7 % mehr noch nach vier Jahren. – Lassen Sie mich bitte den letzten Punkt noch weiter ausführen: Noch vor einer

Dekade war es völlig aussichtslos, an ein medianes Überleben von mehr als ein paar Monaten zu denken. Die relevanten Indikationen zeigen aus unserer Sicht aber in die richtige Richtung, meine Damen und Herren, sei es das signifikant höhere Ansprechen, das signifikant bessere PFS, auch wenn ich weiß, dass dieser Endpunkt bei Ihnen sehr umstritten ist oder immer wieder zu Diskussionen führt, oder auch der Rückgang der Tumorlast.

Es ist daher nicht überraschend, dass die Kombinationstherapie als ein Standard etabliert ist oder sich etabliert hat und ihren Platz in der nationalen, aber auch in der internationalen Melanom-Leitlinie gefunden hat. Das gilt ganz besonders für die Behandlung bestimmter Subgruppen mit eher schlechten Prognosen wie etwa Patienten mit Melanom-Hirn-Metastasen oder einem Schleimhautmelanom. Hier hat sich die Kombination zwischenzeitlich ganz besonders bewährt und sich nach unserer Meinung und auch nach dem, was wir in den Gesprächen mit den einzelnen Ärzten gehört haben, in der klinischen Praxis unverzichtbar gemacht.

Das IQWiG bemängelt in seinem Bericht, dass dem herausfordernden Nebenwirkungsprofil kein Vorteil beim Gesamtüberleben gegenübersteht. Meine Damen und Herren, das kann man so sehen; da wollen wir auch gar nicht widersprechen. Aber wie bereits in der Nutzenbewertung vom letzten Jahr diskutiert, ist die Studie CheckMate 067 nicht für den Vergleich von Nivolumab und Ipilimumab gegen Nivolumab alleine geplant gewesen, da Nivolumab selbst die Prüfsubstanz war; das darf man in diesem Zusammenhang nicht vergessen. Vergleichssubstanz war ausschließlich Ipilimumab, der zum Zeitpunkt der Studienplanung aktuelle Therapiestandard, was übrigens – Herr Vorsitzender, ich weiß, was jetzt an dieser Stelle kommt; ich will es in diesem Zusammenhang nur noch einmal kurz betonen – uns auch vom G-BA als Vergleichstherapie zugewiesen worden ist, bevor es dann beim G-BA-Beschluss im ersten Verfahren nicht mehr als Vergleichstherapie akzeptiert worden war.

Die Fallzahlberechnung und Studienplanung ist ausschließlich an diesem zulassungsrelevanten Vergleich ausgerichtet. Der für dieses Verfahren geforderte Vergleich ist daher mit einer ausgesprochen geringen Power ausgestattet, da zum einen für diesen Vergleich zu wenige Patienten in den Studienarmen vorhanden sind; zum anderen leben die Patienten erfreulicherweise – ich glaube, darum geht es – länger als ursprünglich angenommen. Wenn wir heute über eine frühe Nutzenbewertung sprechen, dürfen wir das nicht vergessen: Die Substanz ist mittlerweile schon über zwei Jahre im Markt, und ich glaube, man kann in diesem Zusammenhang nicht mehr nur von einer frühen Nutzenbewertung sprechen. Man muss sich vielleicht die klinische Relevanz näher anschauen.

Das ist natürlich im Sinne der Patienten, führt allerdings dazu, dass durch die geringe Anzahl der Todesfälle länger beobachtet werden muss. Bereits jetzt sieht man, dass sich der Unterschied zwischen beiden Studienarmen verstetigt und nahe an der Signifikanzgrenze liegt. Dies, meine Damen und Herren, und die Besonderheit des Vergleiches zweier effektiver Therapieschemata machen eine angepasste Analysemethodik nach unserer Meinung erforderlich. Das ist auch ein Aspekt, der in der Fachliteratur gerade nicht nur auf nationaler, sondern auch auf internationaler Ebene ausführlich diskutiert wird.

Ich darf jetzt kurz an Frau Kupas übergeben, die Ihnen zu der Methodik, insbesondere zu der Analysemethodik und zu weiteren Details, im Rahmen des Eingangstatements noch einmal kurz etwas sagt, wie vorher angekündigt.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Herzlichen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben in unserer Stellungnahme neue Analysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, die die Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab demonstrieren. Wie von Herrn Neugebauer gerade angesprochen, waren zum Zeitpunkt der Studie beide Substanzen Prüfsubstanzen, auch Nivolumab mono. Der Vergleich zwischen diesen Therapien war daher nur deskriptiv geplant und die Fallzahl für den Vergleich gegen Ipilimumab berechnet. Diese Fallzahl führt zu einer Power von nur 35 % für den klassischen Logrank-Test. Man sieht einen deutlichen Trend im Gesamtüberleben. Die obere Konfidenzgrenze für das Hazard Ratio liegt bei 1,05 und trotz der geringen Power somit dicht an der Eins.

In den Kaplan-Meier-Kurven mit nun vier Jahren Beobachtungszeit zeigt sich, dass sich die Kurven erst spät separieren, nämlich nach einem Jahr, und dann deutlich auseinanderlaufen und auch noch getrennt bleiben, und dies auch nach vier Jahren noch. Wenn man das klassische Cox-Modell, das standardmäßig zur Berechnung des Hazard Ratios angewendet wird, nun abschnittsweise berechnet, so sieht man, dass sich im ersten Jahr kein Unterschied ergibt und damit auch definitiv kein Nachteil der Kombinationstherapie beim Risiko des Versterbens. Für die gesamte Zeit nach diesem ersten Jahr, also für die folgenden drei Jahre weiterer Beobachtungszeit, zeigt sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAF-Wildtyp-Population ein signifikanter Vorteil mit einem konsistenten Hazard Ratio von 0,65. In diese Analyse ging auch noch ein Großteil der Patienten ein, nämlich 70 % der Patienten, die nach einem Jahr noch am Leben waren. Ich betone noch einmal: Das ist wirklich die klassische Analyse, die jeder kennt, die wir abschnittsweise auf die Kurve angewendet haben.

Durch die späte Auftrennung der Kaplan-Meier-Kurven nach einem Jahr hat der klassische Logrank-Test, wie schon gesagt, wenig Power. Ein valider Test bei solchen spät separierenden Kurven ist ein gewichteter Logrank-Test, der die Ereignisse kontinuierlich gewichtet und den später auftretenden Ereignissen mehr Gewicht gibt. In Simulationsstudien konnte gezeigt werden, dass der Test deutlich mehr Power hat, wenn sich die Kurven spät auftrennen. Die Rate an falsch positiven Ergebnissen ist trotzdem nicht erhöht. Mit diesem Test sehen wir jetzt schon einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben über den gesamten Kurvenverlauf mit einem p-Wert von 0,03. In der Teilpopulation der BRAF-Wildtyp-Patienten, die nur zwei Drittel der Patienten enthält und deren Power damit noch geringer ist, liefert dieser Test einen p-Wert von 0,11. Durch das signifikante Ergebnis der Gesamtpopulation sind nun alle Kriterien der Anhebungsregel, die vom IQWiG kürzlich vorgestellt wurde, auch erfüllt. Bei Anhebung der Signifikanzschwelle auf 15 % ist auch dieses Ergebnis nun signifikant zugunsten der Kombinationstherapie.

Ich möchte für ein paar letzte zusammenfassende Worte wieder zurück an Herrn Neugebauer übergeben.

**Herr Neugebauer (BMS):** Vielen Dank, Frau Kupas. – Meine Damen und Herren, somit zeigt sich aus unserer Sicht in der Gesamtschau ein signifikanter Vorteil im

Gesamtüberleben sowohl für die Gesamt- als auch für die BRAF-Wildtyp-Population. Trotz des Mehr an unerwünschten Ereignissen während der ersten sechs Monate der Behandlung zeigt sich keine dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität unter der Kombinationstherapie. Deshalb ergibt sich aus unserer Sicht damit ein insgesamt nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, den wir für die Kombinationstherapie gegenüber Nivolumab adressiert haben.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich freue mich nun auf die Diskussion und bedanke mich, dass Sie uns gerade jetzt am Anfang etwas länger Zeit für das Eingangsstatement gegeben haben; aber es war uns sehr wichtig, das auch hier noch einmal so zu adressieren, bevor wir in die Diskussion einsteigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Neugebauer, Frau Kupas. – Herr Vervölgyi, bitte schön.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Sie hatten in Ihrem Statement gesagt, dass hier die Überlebensraten nach fünf Jahren sehr hoch sind. Das ist richtig, das hat man bei Therapien, die man vor ein paar Jahren noch angewendet hat, wahrscheinlich nicht so gesehen. Nur muss man sich noch einmal die Frage stellen, um welche Fragestellung es hier geht. Hier geht es nicht um den Stellenwert der Immuntherapien – dass sie einen hohen Stellenwert haben, ist meines Erachtens mittlerweile klar –, sondern um den Vergleich von zwei Immuntherapien, bei denen der Unterschied, wenn man sich die Kurven ansieht, noch einmal ein ganz anderer ist. – Dies noch einmal vorweg.

Ich möchte gern auf die Argumente eingehen, die Sie zu den nachgereichten Analysen zum Gesamtüberleben gebracht haben. Erst einmal ist richtig, dass die Studie gar nicht darauf angelegt war und die Fallzahlplanung für einen anderen Vergleich durchgeführt worden ist; nur ist das nun einmal die Evidenz, die wir haben. Das ist in anderen Situationen, in anderen Verfahren auch nicht anders, dass wir gegebenenfalls nicht die für genau den Vergleich geplante Studie haben, sondern auf die Evidenz zurückgreifen müssen, die wir haben. Das war auch hier einfach nicht anders möglich.

Weiter hatten Sie gesagt, dass Sie allein schon bei der Auswertung des Gesamtüberlebens, ohne jetzt die neuen Analysen zu betrachten, einen deutlichen Trend zugunsten der Kombinationstherapie sehen. Sie verweisen da auf die obere Grenze des Konfidenzintervalls, die mit 1,15 sehr nahe am Nulleffekt ist, weswegen aus Ihrer Sicht ein deutlicher Trend zu sehen ist. Wenn man sich jetzt die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ansieht, hat man eigentlich genau die gleiche Situation, nur in die andere Richtung. Da sagen Sie aber, hier sehe man keinen Unterschied. Das ist meines Erachtens nicht ganz konsistent.

Um auf die neuen Analysen zu kommen, so ist als Erstes Folgendes anzumerken: Wenn man sich dieses zeitabhängige Cox-Modell anschaut und Sie sagen, wir machen jetzt einen Cut nach 12,5 Monaten – das hatten Sie ja in Ihrer Stellungnahme so gemacht –, so muss man sich halt fragen: Ist das, was man nach zwölf Monaten analysiert, noch ein randomisierter Vergleich? In beiden Gruppen gehen ja 30 % der Patienten aus der Analyse heraus. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Gruppen zu diesem Zeitpunkt nicht mehr strukturgleich sind. Das, was man danach betrachtet, ist also eigentlich ein nicht randomisierter Vergleich.

Allenfalls kann man anhand einer solchen Analyse einen Blick darauf werfen, was für den Zeitraum davor, währenddessen es sich noch um einen randomisierten Vergleich handelt, herauskommt. Da sieht man tatsächlich gar keinen Unterschied. Das ist richtig, das kann man den Kurven sehr gut entnehmen. Das ist auch genau der Zeitraum, in dem die schweren Nebenwirkungen auftreten. Den Aspekt, inwieweit dieser Zeitraum irrelevant ist, müsste man natürlich hinterfragen.

Das Zweite bezieht sich auf den Logrank-Test, den Sie gemacht haben. Hier ist es ja so, dass Sie die Todesfälle, die nach einem Jahr oder nach 12,5 Monaten auftreten, höher gewichten. Das heißt, sie bekommen durch das Modell, das Sie da anwenden, ein höheres Gewicht. Das heißt aber im Umkehrschluss genauso, dass die Todesfälle davor ein geringeres Gewicht bekommen. Da muss man sich durchaus fragen, vor allem aus inhaltlicher Sicht: Sind diese Todesfälle einfach weniger wichtig? Wenn man sich die Todesfälle insgesamt anguckt, so sind es immerhin ungefähr drei Fünftel der Todesfälle, die im Zeitraum von zwölf Monaten auftreten. Die Frage ist also tatsächlich: Ist es aus inhaltlicher Sicht gerechtfertigt, diese bei der Analyse weniger stark ins Gewicht zu setzen? Wäre es nicht eigentlich der bessere Weg, eine größere Studie zu machen, um einfach mehr Power zu erhalten, um dann den Unterschied, den Sie hier beobachten, der aber nicht signifikant ist, tatsächlich auch signifikant zu bekommen?

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich werde ein bisschen auf die methodischen Aspekte eingehen; zur klinischen Relevanz würde ich dann gern an Herrn Sickmann übergeben.

Vielleicht fangen wir mit der Power der Studie an: Es ist richtig, es wäre schöner gewesen, wir hätten einen gepowerten Vergleich hier in dieser Studie gehabt. Ihn können wir aber nachträglich nicht mehr leisten. Das ist leider einfach so, und die Situation ist so. Der Test, den wir gemacht haben, ignoriert ja die Ergebnisse und die Events im ersten Jahr nicht; er gewichtet sie nur weniger, und er hat einfach bei diesem Kurvenverlauf eine größere Power, Unterschiede zu detektieren. Deswegen haben wir auch dieses stückweise Cox-Modell angewandt, um zu zeigen: Wir haben am Anfang wirklich keinen Nachteil, wir verstecken durch die geringere Gewichtung auch keinen Nachteil, erhöhen aber die Power, um jenen Unterschied zu zeigen, den wir nach einem Jahr in den Kurven deutlich sehen. Das kann dieser Test leisten, und für diese Kurvenverläufe ist es auch ein valider Test. Es gibt sehr viele Simulationsstudien, die zeigen, dass der alpha-Fehler nicht erhöht ist und dass einfach die Power höher ist. Das war unsere Möglichkeit, diese fehlende Power in der Studie durch diesen Test auszugleichen. Die klinische Relevanz in dem ersten Jahr muss man mit Sicherheit diskutieren; sie muss man vielleicht auch mit den Medizinern diskutieren. Aber dieser Test ist valide, um Unterschiede aufzuzeigen, und das tut er hier mit einem signifikanten Unterschied.

Zur Frage, ob die Randomisierung in dem hinteren Teil erhalten ist: Wie ich gerade schon sagte, diene dieses zeitabhängige Cox-Modell eigentlich dazu, auch für diesen ersten Teil zu zeigen, dass da definitiv kein Nachteil ist. Unser Punktschätzer ist ganz dicht an der Eins, und danach trennen sich die Kurven wirklich sauber auf. Natürlich ist das kein randomisierter Vergleich mehr; da muss ich Ihnen zustimmen. Der gewichtete Logrank-Test erhält aber die Randomisierung. Das ist ein Vergleich über den gesamten Kurvenverlauf mit allen Patienten im randomisierten Vergleich, und da sind wir signifikant.

Was die Lebensqualität angeht, ist das Gesagte richtig: Auch da haben wir die Power nicht. Sie haben wir in unseren Studien aber leider nie. Wir haben die Fallzahlplanung immer für die primären Endpunkte. Wir sehen da aber bei sehr vielen Skalen ebenfalls Punktschätzer, die dicht an der Eins sind, und wir sehen dann auch da wirklich keinen Unterschied. Wir haben auch einige Skalen, bei denen es vielleicht so ist, dass der Punktschätzer etwas über der Eins liegt; das ist richtig. Da ist es aber schwierig, weil diese Powerberechnung in der Studie gar nicht gemacht wurde, und wir haben da nicht diese späte Trennung der Kurven. Das heißt, ein gewichteter Test für diese Lebensqualität wäre aufgrund der Kurvenverläufe hier nicht angezeigt, wie es beim OS angezeigt war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Professor Garbe und Herrn Dr. Wille. – Herr Professor Garbe, bitte.

**Herr Prof. Dr. Garbe (ADO):** Ein um 7 % höheres Überleben nach vier Jahren ist aus klinischer Sicht schon eine bedeutsame Größe. Vor zehn Jahren betrug das Überleben nach vier und fünf Jahren lediglich 5 %. Wir haben es hier mit einem Paradigmenwechsel zu tun. Früher haben wir Studien gemacht und wollten das Überleben verlängern. Jetzt können wir anfangen, von Heilungen zu sprechen. Der Sprung von 5 auf 53 % ist aus meiner Sicht gewaltig, und ich hätte mir das vor zehn Jahren noch nicht vorstellen können.

Aus unserer Sicht sieht das Gesamtpaket, wenn wir die Erhöhung der objektiven Remissionen durch die Kombination von 44 auf 58 % betrachten, die signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, mit einem Hazard Ratio von 0,79 so aus, dass es für uns attraktiv ist, diese Behandlung unseren Patienten anbieten zu können. In unserem Zentrum werden heute circa 50 % der Patienten in der Erstlinie mit metastasiertem Melanom mit der Immunkombinationstherapie behandelt. Ich will nur sagen: Angesichts dieser Gesamtergebnisse, auch wenn sich das Gesamtüberleben nicht signifikant zeigt, wengleich doch der deutliche Unterschied zutage tritt, ist es auch angesichts der Toxizität, die wir heute relativ gut beherrschen, für die Patienten ein sehr attraktives Angebot, eine solche Immuntherapie zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Garbe. – Jetzt Herr Wille für die AkdÄ, dann Herr Dr. Heckemann und Herr Jantschak.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Vielen Dank. – Wir haben auch ziemlich lange diskutiert, wie wir das einschätzen sollen. Zumindest sind wir für das Überleben doch relativ klar zu der Auffassung gekommen, dass halt einfach der Nachweis einer Signifikanz bisher nicht gegeben ist. Wir sehen durchaus und wissen ja auch aus anderen Immuntherapien und von anderen Tumorentitäten, dass es sich tatsächlich erst im Verlauf so darstellen kann und sich häufig wirklich so darstellt. Aber derzeit ist dieser Überlebensvorteil in der Gruppe, wo immer diese 7 % angeführt werden, einfach nicht signifikant nachgewiesen. Daran ändern im Grunde genommen auch die neuen Analysen nichts, die wir ähnlich wie das IQWiG kritisch sehen. Das würde uns ebenfalls nicht ausreichen.

Hinsichtlich der Toxizität haben wir lange überlegt, ob wir das als ausreichend sehen sollen, um tatsächlich einen Anhalt oder Hinweis für einen höheren Schaden einzuschätzen. Wir haben das in der Gruppe tatsächlich kontrovers diskutiert, und es gab Stimmen dafür und dagegen.

Was uns dann aber doch sehr irritiert hat, war das Resultat, als wir irgendwann nach der therapiebedingten Sterblichkeit gesucht haben, also den therapiebedingten Todesfällen: Sie sind im Grunde genommen in dem Dossier und auch in der IQWiG-Bewertung des Dossiers nicht so richtig thematisiert. Bei unserer Betrachtung fanden wir, dass die therapiebedingte Sterblichkeit unter der Kombination tatsächlich ungefähr dreifach höher ist als unter Nivolumab alleine, und zwar sowohl in der Gesamtpopulation – da muss ich die Zahlen einmal ablesen – mit 5,4 gegenüber 1,6 als auch in der Wildtyp-Subpopulation, also derjenigen, die zur Diskussion steht, mit immerhin 5,7 zu 1,9. Obwohl wir aus dem Dossier keine Information darüber herauslesen konnten, wann diese Todesfälle durch Therapie aufgetreten sind, würden wir vermuten, dass sie natürlich in einer frühen Phase aufgetreten sind.

Ich komme jetzt noch einmal auf diese neuen Analysemethoden zurück, die gerade diese Todesfälle, die Sterblichkeit gerade in der frühen Phase, eher weniger gewichtet als die späten. Dies bestätigt uns im Grunde noch einmal, dass wir das keinesfalls als ausreichend sehen, dass ein Überlebensvorteil in unseren Augen mit ausreichender Datenlage bisher nachgewiesen worden ist.

Über Toxizität kann man sicherlich diskutieren. Wir haben außer den therapiebedingten Todesfällen auch die unerwünschten Ereignisse gesehen, viele sicherlich vorübergehend, selbstlimitierend. Aber insbesondere diese wahrscheinlich frühen therapiebedingten Todesfälle haben uns doch dahin gehend beeinflusst, zu sagen, dass zumindest ein Anhalt für einen höheren Schaden vorliegt, jedoch zumindest keine Nachweise für ein verbessertes Überleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Sickmann, dazu? – Bitte schön.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Zu den Todesfällen in dieser Studie: Es gab insgesamt vier Todesfälle; zwei entfallen auf die Kombination. Einer trat ein durch Kardiomyopathie; er trat mehr als 100 Tage nach der letzten Behandlung auf, als noch einmal zusätzlich Nivolumab außerhalb der Behandlung in der Studie gegeben wurde, und zwar durch einen Herzstillstand. Der zweite Todesfall unter der Kombination ist durch eine Lebernekrose verursacht. Auch diese Lebernekrose trat mehr als 100 Tage nach der letzten Behandlung auf.

Unter Nivolumab haben wir einen Todesfall, eine Neutropenie innerhalb der 100 Tage nach der letzten Behandlung, und unter Ipilimumab schließlich einen Todesfall durch eine Darmperforation auch innerhalb der 100 Tage nach der letzten Behandlung. Es ist also nicht so, dass die Todesfälle bevorzugt zu Beginn der Therapie mit der Kombination aufgetreten wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu ergänzend Frau Kupas, dann Herr Wille, danach Herr Garbe, und anschließend arbeiten wir die Frageliste ab.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Vielleicht Folgendes, um das zahlenmäßig noch ein bisschen einzuordnen: In dem ersten Jahr traten ungefähr 100 Todesfälle in der All-randomized-Population in beiden Armen auf, und davon waren zwei respektive einer therapiebedingt.

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

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Sie haben eben ganz andere Zahlen genannt, als wir in dem Dossier gefunden haben. Wir beziehen uns da auf das Modul E, auf die Seite 658 und auch auf Seite 662. Es geht uns um die Kategorisierung in CTCAE 5, was Todesfälle unter den Therapiearmen sind, die auf die Medikation zurückgeführt werden. Da steht ja so in der Dossierbewertung. Darum verstehe ich jetzt nicht, woher die anderen Zahlen kommen.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich muss jetzt leider ein bisschen mutmaßen, weil ich diese Zahlen jetzt nicht genau kenne. Aber im Dossier sind alle unerwünschten Ereignisse gezeigt, also nicht nur die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse. Damit kann es sein, dass da Todesfälle enthalten sind, die nicht therapiebedingt waren. Aber ich müsste es nachgucken. Ich habe die Tabelle, die Sie haben, jetzt nicht im Kopf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, da machen wir die Frageliste. – Herr Wille bitte noch einmal.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ganz kurz noch einmal dazu, ob man das in Zusammenhang bringt oder nicht: Es ist eine sehr schwierige Frage, ob es therapiebedingt oder nicht therapiebedingt ist. Aber Fakt ist, dass unter der Therapie noch viele Dinge hinzukommen, so der Fakt, dass dies auch nur begrenzt weiter verfolgt worden ist und die unerwünschten Ereignisse viel kürzer nachverfolgt worden sind als die Mortalität selber. Die Beobachtungszeit für die Ereignisse ist mindestens um ein Jahr kürzer. Aber es sind zumindest erst einmal Ereignisse, die unter der Therapie aufgetreten sind, in einer Zeit, die als Beobachtungszeit angegeben worden ist. Über den Aspekt der Kausalität kann man immer diskutieren. Aber Fakt ist: Sie sind einfach dokumentiert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch einmal Frau Kupas, dann Herr Hauschild, und anschließend arbeiten wir die Frageliste weiter ab.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich habe gerade noch einmal in die Unterlagen geschaut. Es gibt eine sogenannte Todeszusammenfassung, worin die Gründe für den Tod aufgeschlüsselt sind. Da ist „study drug toxicity“ für diese zwei und einen Patienten angegeben, die auch Herr Sickmann zitiert hat.

In der Tabelle, in der die SOCs und PTs enthalten sind, wurden Progress-Terme nicht herausgenommen. Es kann auch sein, dass dies Todesfälle aufgrund von Progress sind; das müsste ich noch einmal genau nachschauen. Aber da sind wirklich alle UEs drin und auch nicht die drug related. Ich würde mich an dieser Stelle auf dieses Desk Summary verlassen, weil da die Gründe, warum der Patient gestorben ist, wirklich sauber aufgeschlüsselt sind.

Ich würde das gern nachliefern, um auch diese anderen Todesfälle noch einmal aufzuschlüsseln, wenn Ihnen das wichtig ist.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich bin Dermatooonkologe aus Kiel und betreibe seit sechs Jahren zusätzlich zur Uniklinik-Position eine Praxis. Ich habe in diesen Jahren etwa 500 Patienten selbst betreut, mit Ipilimumab, Nivolumab, Pemprolizumab und der Kombinationstherapie, also mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Ich habe dort zwei

Todesfälle gesehen, in der Anfangsphase – eine Divertikulitis, also eine Darmperforation, was typisch ist, und einen Patienten mit einem Multiorganversagen –, die beide als therapieassoziiert eingestuft wurden, und seitdem keinen einzigen mehr. Wir müssen natürlich sagen, dass die Sicherheitsmaßnahmen umfassender geworden sind; wir wissen inzwischen, wen wir nicht behandeln.

Vielleicht ein allgemeines Statement: Wenn mich ein Patient fragt, als Zweitmeinungsverfahren oder direkt in der Klinik, erkundigt er sich nach seinen Chancen. Er fragt nicht nach dem medianen Überleben, sondern nach Langzeitüberleben. Das ist das, was heute zählt, weil wir mittlerweile den Vorteil haben, dass wir nicht mehr von neun Monaten medianen Überlebens sprechen. Das heißt, die Vierjahresdaten sind die besten, die wir momentan für alle Therapien haben, für Ipilimumab und Nivolumab.

In der Diskussion überhaupt nicht berücksichtigt wurde – es wundert mich auch, dass es nicht von anderen vorgebracht worden ist –, dass die mediane Therapiedauer nur 3,7 Monate betrug. Das heißt, nach vier Monaten ist die Hälfte der Patienten mit der Therapie am Ende, zumeist nebenwirkungsbedingt. Das heißt, es ist eine toxische Therapie; aber wenn die Therapie beendet wird – dazu gibt es schöne Analysen –, dann haben diejenigen Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, im Vergleich zu allen anderen, die die Therapie turnusgemäß durchgeführt haben, gleich gute, statistisch gesehen fast bessere Chancen auf ein Langzeitüberleben. Das heißt, 71 % der Patienten haben keine Nachfolgetherapie gebraucht, um ein Vierjahresüberleben zu zeigen.

Wenn mich jemand fragt, ja, wie lange muss ich denn therapiert werden, dann will er auch nicht zwei, drei oder vier Jahre therapiert werden. Davor haben viele Angst. Selbst wenn man weiß, dass es mit einem Überleben einhergeht, sagen viele Patienten, ja, aber ich möchte doch nicht für den Rest meines Lebens therapiert werden. 71 % sind zu Ende im Vergleich zu 50 % mit Nivolumab alleine, die Nachfolgetherapien bekommen.

Für meine Interpretation – glauben Sie mir, ich habe unzählige Vorträge im In- und Ausland dazu gehalten – ist es ganz einfach: Wenn Sie im Vergleich die Nivolumab-Daten aus der 067-Studie angucken, ist für mich das Überraschende, wie gut Nivolumab alleine hierbei abgeschnitten hat. Hinzu kommt, dass eben 20 % der Patienten mehr im Vergleich zur Kombinationstherapie Nachfolgetherapien erhalten haben, unter anderem auch Ipilimumab. Das trägt natürlich zum Überleben bei, weil wir mittlerweile acht zugelassene Substanzen plus drei Kombinationen haben, die allesamt das Gesamtüberleben verbessern. Das heißt, die Zahl der nachfolgenden Therapien trägt zum Gesamtüberleben bei, sodass es äußerst schwierig sein wird – das wird den G-BA zukünftig beim Melanom und hoffentlich auch bei anderen Tumorentitäten sehr beschäftigen –, danach zu fragen, wie viel Gesamtüberleben wir überhaupt noch zeigen können, wenn wir acht Substanzen haben, die alle einsetzbar sind, auch eine nach der anderen, die das Gesamtüberleben verbessern. Mein Patient wird unter Umständen nicht fragen, welche der Substanzen das Ausschlaggebende war. Aber hier steht fest: 71 % mit Ipilimumab und Nivolumab haben keine nachfolgende Therapie erhalten. Das heißt, sie sind offensichtlich im Gesamtüberleben so gut, obwohl sie es nicht erhalten haben.

Ein ganz kurzes Statement vielleicht noch dazu; das war bei Herrn Neugebauer ganz kurz angekommen: Wir haben uns in der Leitlinie festgelegt, dass die Standardtherapie bei Hirnmetastasen und bei Schleimhautmelanom Ipilimumab und Nivolumab ist und nichts, aber auch nichts besser ist als das. Das ist also ein ganz klares Statement, dass das die alleinige

Standardtherapie ist. Für das fernmetastasierte Melanom insgesamt haben wir eine harte Diskussion in der Kommission geführt, ob nicht Ipilimumab plus Nivolumab alleinig geführt werden muss, und wir haben uns dafür entschieden, es als gleichwertig mit den PD-1-Antikörpern und mit BRAF- und MEK-Inhibitoren anzusehen, weil wir die therapeutische Freiheit haben wollten, die richtigen Patienten zu selektionieren. Bei uns bekommen 50 % die Kombination, und die anderen 50 % wollen das Risiko einer erhöhten Toxizität nicht tragen oder sind das, was man heute „not fit for toxicity“ nennt, also von vornherein mit Begleiterkrankungen belastet, die diese Therapie nicht zulässt.

Von daher kann ich nur Folgendes sagen: Es stellt sich vielleicht in der Praxis etwas anders dar als auf dem Papier. Ich denke, dass die therapieassoziierten Nebenwirkungen relativ gut bekannt sind und ganz klare Guidelines entwickelt worden sind, wie diese zu behandeln sind. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hauschild. – Herr Ludwig dazu.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde gerne, bevor ich darauf kurz antworte, noch einmal auf die genannten Zahlen zurückkommen. Sie sind für uns durchaus wichtig. Sie haben es ja auch, und wir können Ihnen auch die Seite nennen: Es sind die Seiten 658 und 662. Wir können Ihnen auch sagen, wie viele Todesfälle infolge einer Progression eintraten; das waren nämlich fünf versus eins. Wie arbiträr die Einschätzung dieser Todesfälle zu diesem Zeitpunkt ist, braucht man Ihnen meines Erachtens nicht zu erläutern. Diese Beurteilung ist schwierig.

Zu Herrn Hauschild: Ich akzeptiere das vollkommen, und ich glaube, dass es selbstverständlich extrem wichtig ist, dass klinische Erfahrung in diese Entscheidungsprozesse einfließt. Trotzdem, Herr Hauschild, wünsche ich mir angesichts der von Ihnen ja fast dramatisch gezeichneten Entwicklung, dass wir bei 50 Checkpoint-Inhibitoren, die derzeit in klinischer Prüfung sind, die Evidenz nicht ganz außer Acht lassen. Klinische Praxis, klinische Erfahrung sind extrem wichtig; aber wir brauchen auch die Daten.

In dieser Studie – das hat Herr Wille meines Erachtens sehr ausführlich dargestellt – haben wir gesehen, dass der Überlebensvorteil derzeit nicht erkennbar ist. Ich akzeptiere das, was Sie sagen. Ich glaube auch, dass natürlich die Zweittherapie eine große Rolle für den Verlauf der Überlebenskurven spielt; das ist ohne Zweifel so. Trotzdem haben wir eine Studie, wo der Überlebensvorteil gegenüber der Monotherapie – –

Es geht ja hier nicht darum, die Immuntherapie insgesamt zu beurteilen; dass das ein riesiger Fortschritt ist, wird niemand hier im Raum bestreiten. Es geht darum, ob alle diese Patienten eine Kombinationstherapie benötigen, ganz ähnlich wie das, was wir in der vorherigen Anhörung diskutiert haben. Diese Daten liegen derzeit eindeutig nicht auf dem Tisch. Es gibt keine klare Evidenz. Sie sagen, bei Hirnmetastasen entscheiden die Dermatologen grundsätzlich, sofort Kombination Ipilimumab/Nivolumab. Auch da fehlen die Daten. Es ist natürlich sehr viel schwieriger, bei einer solchen Indikation überhaupt Daten zu generieren. Die vorliegenden Daten sind keine randomisierten Daten und zeigen, dass die Patienten mit Hirnmetastasen sehr stark selektiert waren und nicht das tägliche Leben widerspiegeln. Das heißt, dass sie gewisse Risikofaktoren gar nicht aufwiesen, die für das Ansprechen entscheidend sind.

Deswegen noch einmal: Unabhängig davon, dass jeder von uns froh ist, diese Therapien zu haben, teilweise auch in Kombinationen, brauchen wir evidenzbasierte Daten, und wenn wir

jetzt in absehbarer Zeit weit mehr als zehn Checkpoint-Inhibitoren zur Verfügung haben, dann müssen die Kliniker auch fordern, dass wir evidenzbasierte Daten als Grundlage für unser Shared Decision Making haben, weil wir ansonsten unseren Patienten die Fragen, die sie uns stellen, nicht mehr beantworten können. Dafür reicht nicht allein die klinische Praxis aus, sondern dazu sind auch gute wissenschaftliche klinische Studien erforderlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Replik, Herr Hauschild.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Nur ganz kurz: Ich habe keine Lanze für alle Immun-Checkpoint-Inhibitoren gebrochen; ich habe über das Melanom und über Ipilimumab und Nivolumab geredet, im Vergleich zu den Daten, die wir vorliegen haben.

Vielleicht zwei Punkte, die mir wichtig erscheinen: Es ist nicht richtig, dass es keine randomisierte Studie zu den Hirnmetastasen gibt. Die Daten der Leitlinie basieren auf einer randomisierten Studie. Das ist die sogenannte ABC-Studie, auch eine ganz gut publizierte, Herr Ludwig. Sie hat mit Nivolumab alleine verglichen und gezeigt, dass eine doppelt so hohe Remissionsrate und eine doppelt so lange Remissionsdauer bei Hirnmetastasen erreicht werden. 50 % der Patienten mit Hirnmetastasen gehen in Remission, und die Remissionsdauer ist genauso lang wie bei den extrakraniellen Metastasen. Es war der Beschluss der Leitlinienkommission, dann zu sagen: Das ist der Standard.

Aber es geht nicht darum, eine Lanze für etwas zu brechen. Vor allem – da haben Sie mich völlig falsch verstanden – geht es nicht darum, für alle Patienten etwas zu schaffen; das habe ich gerade versucht klarzumachen. Ich habe gesagt, bei uns bekommt die Hälfte die Therapie – Herr Garbe hat das Gleiche gesagt –, und wir selektieren die Patienten nach Fit-for-toxicity-Kriterien. Das heißt, es geht nicht darum, alle Patienten mit Ipilimumab und Nivolumab zu therapieren; vielmehr wird es immer nur eine Subgruppe sein. Diese Patienten haben dann aber eine weitere Therapielinie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Heckemann, Herrn Jantschak, Frau Müller und Herrn Gehrman.

**Herr Dr. Heckemann:** Mir ist jetzt mit Herrn Garbe, dem ich die Frage eigentlich stellen wollte, ein bisschen der Partner abhanden gekommen. Aber letztlich hat Professor Hauschild genau das gleiche Thema angesprochen und die Frage eigentlich schon beantwortet; Sie hatten ja die gleichen 50 %. Es ging um die Kombinationstherapie. Ich wollte eigentlich noch einmal nachfragen, wonach eben wirklich entschieden wird, wer die Kombinationstherapie bekommt. Sie hatten es jetzt im Prinzip schon angesprochen, und damit ist die Frage insoweit bereits beantwortet.

Ich würde nur, wenn ich nun schon einmal dran bin, noch eine andere Frage stellen, weil von Ihnen, Professor Hauschild, zum zweiten Mal heute kam, dass diejenigen, bei denen die Therapie eher abgebrochen wird, davon gar keinen Nachteil haben. Sie sagten sogar, sie hätten fast einen Vorteil. Das würde aus meiner Sicht ein bisschen dafür sprechen, dass man überlegen müsste, ob man die Therapiedauer verkürzen kann. Oder ist dieser Gedanke falsch?

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das ist jetzt eine Frage, die sich nicht evidenzbasiert beantworten lässt, weil es keine einzige Studie mit kurzer versus langer Therapiedauer gibt. Möglicherweise haben die Patienten mit kurzer Therapiedauer schlichtweg mehr Nebenwirkungen – das ist auch der Fall –, und es kann sein, dass diese Nebenwirkungen unter Umständen prädiktiv für ein gutes Therapieansprechen sind. Auch dazu gibt es eine Fülle von Daten bei Autoimmunnebenwirkungen, weil der Mechanismus der antitumoralen Abwehr ein ähnlicher ist, nämlich mit Invasion von T-Zellen nicht nur in die bösartigen Tumoren, sondern auch in gesunde Organe. Von daher könnte das sehr gut angehen.

Aber was ist damit sagen wollte, ist Folgendes, und das meine ich so, wie ich es gesagt habe: Ich kann einem Patienten eine Therapie, die vier Monate dauert und nach Abbruch auch nicht fortgesetzt werden muss, viel leichter erklären als eine Therapie, die drei Jahre dauert, selbst wenn die dreijährige Therapie viel weniger Nebenwirkungen hat. Das mag erstaunlich klingen; aber nach einer gewissen Zeit haben viele eine gewisse Therapiemüdigkeit. Von daher sehe ich das in der Tat eher als einen Vor- als einen Nachteil an, obwohl – auch das will ich nicht verschweigen – Patienten dabei sind, die lebenslang Hormone einnehmen müssen, nämlich diejenigen 2 %, bei denen die Hypophyse nicht mehr funktioniert und die Hydrocortison und andere Hormone einnehmen müssen, und diejenigen, bei denen die Schilddrüsenhormone durch Tyroxineinnahme ergänzt werden müssen. Das wollen wir nicht verschweigen. Aber es sind wenige, und auch von denen, glaube ich, sagt jeder, wenn man sie fragt, ja, das spielt für mich nicht die Rolle, solange ich wirklich Langzeitüberleben habe.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich möchte auch noch einmal zu diesen 50 % der Patienten kommen, die Sie mit der Kombination behandeln. In der Fachinformation ist ja angegeben, dass nur Patienten mit niedriger PD-L1-Expression von dieser Therapie profitieren. Da frage ich noch einmal nach: Testen Sie regelhaft die Patienten auf ihren PD-L1-Status, bevor Sie da behandeln?

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ja. Das ist eine ganz wichtige Frage. Ich habe noch nie einen Patienten auf PD-L1 getestet. Es wird nie Aufnahme in die deutsche Leitlinie finden, weil es absolut nicht prädiktiv ist, bei uns die PD-L1-Testung ins Spiel zu bringen. Bei keinem der Melanompatienten wird es in der Routine getestet; es taucht auch nicht in der deutschen Leitlinie auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sickmann, Herr Ludwig.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Noch einmal zur Rolle von PD-L1 als Prädiktor: Es ist auch ein Ergebnis dieser Studie, dass sich die PD-L1-Expression nicht als Prädiktor erweist. Es hat lediglich einen gewissen prognostischen Wert, und entsprechend ist auch in der Fachinformation die Angabe zu der niedrigen PD-L1-Expression zu verstehen. Es ist ein sogenanntes „informative statement“. Es ist keineswegs so, dass die Anwendung der Kombination an diese PD-L1-Expression gebunden wäre. In dieser Studie konnte auch gezeigt werden, dass es keinen optimalen Cut-Off für die PD-L1-Expression gibt, um eine bessere Prädiktion zu erreichen. Ich denke, das lässt sich gut mit gewissen Eigenheiten der PD-L1-Expression erklären; denn sie ist räumlich-zeitlich sehr heterogen und unterliegt

zudem einer hohen Dynamik. All das trägt sicherlich dazu bei, dass dies für sich allein kein idealer Prädiktor oder prognostischer Faktor ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig und dann Herr Jantschak.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zunächst stimme ich auch dem vollkommen zu. Das zeigt ja das Dilemma, in dem wir gerade bei den Checkpoint-Inhibitoren stehen: Wir haben keine richtig prädiktiven Marker. Wir haben eine Vielzahl von möglichen, aber bei den wenigsten Erkrankungen einen wirklich durch gute Studien validierten Marker, auf den wir bauen können. Beim Melanom ist es PD-L1 offensichtlich nicht.

Trotzdem, Herr Hauschild, würde ich jetzt gerne auch noch einmal eine Antwort von Ihnen hören: Wie identifizieren Sie im klinischen Alltag diese 50 %, und auf welchen Studien und welchen Parametern basiert die Identifizierung dieser 50 %?

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Die Studien basieren überhaupt nicht auf irgendwelchen Parametern, weil wir diese Parameter nicht haben. Erstens ist es so: Wenn wir in die Studienwelt hineinschauen, könnten wir allenfalls anführen, dass es für Patienten mit einer hohen LDH, das heißt einer hohen Laktat-Dehydrogenase, die ein Marker für Tumorlast im Allgemeinen ist, keine Substanz gibt, auf die sie so gut ansprechen wie auf Ipilimumab und Nivolumab, mit so guten Langzeitresultaten. Diese Patienten haben nämlich eine Dreijahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 7 %; da ist die ganze Erfolgsstory weg. Wenn sie eine hohe LDH haben, heißt das, dass dies Patienten sind, die wir gerade für diese Therapie in Betracht ziehen, aber nicht nur. Aber grundsätzlich gilt: Je niedriger die Tumorlast, desto besser sprechen die Patienten auf den PD-1-Antikörper allein, auf BRAF- und MEK-Inhibitoren und auch auf Ipilimumab und Nivolumab an, by the way auch auf Chemotherapie. So war das schon immer, und so wird es wahrscheinlich auch bleiben.

Aber wir haben einen weiteren Parameter, den ich erwähnt hatte. Das ist dieser Begriff „fit for toxicity“. Damit sind einige Patienten wirklich draußen, denen wir erklären, was passieren kann, die dann sagen, nein, das möchte ich nicht, und fragen, ob es etwas Milderes gibt. – Ja, das gibt es, und dann geben wir ihnen PD-1-Antikörper alleine. Zudem gibt es eine Reihe von klaren Ausschlusskriterien, also Divertikulose in der Vorgeschichte, Autoimmunerkrankungen auch in der langfristigen Vorgeschichte schließen die Patienten von Ipilimumab und Nivolumab aus unserer Sicht komplett aus. Wir geben in erster Linie Ipilimumab und Nivolumab, und dann stellen wir das Ergebnis vor und sagen den Patienten, ob sie dafür in Betracht kommen. Das heißt, bei uns ist es die klare Firstline-Therapie.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ganz kurze Rückfrage: Die klinische Erfahrung ist wichtig; das habe ich betont, das akzeptiere ich. Trotzdem ist es natürlich interessant, wenn man schon Studien zu einem Vergleich Kombination versus Monotherapie hat, danach zu schauen, inwieweit bei den Interaktionstests irgendwelche Dinge aufgefallen sind. Man muss sagen, in dieser Studie, die ja vom IQWiG sehr gründlich angeschaut wurde, waren alle Interaktionstests negativ. Das heißt, ein Hämatologe kennt auch die LDH als einen wichtigen Parameter. Ich habe mich in meinem Leben gelegentlich auch daran orientiert. Aber ich wünsche mir trotzdem, dass wir Parameter haben, gerade bei einer so toxischen und auch teuren Therapie, die uns diese Informationen verlässlich am Anfang geben. Aber ich entnehme Ihren Worten, das ist die klinische Erfahrung. Aus den Studien können wir das

derzeit nicht ableiten und wir haben natürlich auch bei PD-L1 keinen vernünftigen Parameter, der geeignet ist, diese Patienten zu identifizieren.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Vielleicht nur ganz kurz als Antwort: Sie haben vollkommen recht. Ich hatte ja zuvor schon zwei Gruppen genannt, Hirnmetastasen und Schleimhautmelanome, für die es auch in der Leitlinie festgelegt ist. Es ist auch viel Bauchgefühl; das sage ich Ihnen ganz ehrlich. Es ist nicht so, dass wir hier eins zu eins Kriterien ableiten könnten, bei denen wir sofort sagten, da würden alle zustimmen. Das wird vom Arzt abhängig sein, vom Zentrum, und selbst innerhalb eines Zentrums kann es noch variieren, ob jemand sich mit der Ipilimumab-plus-Nivolumab-Therapie sicher fühlt und sich imstande sieht, auch das Nebenwirkungsmanagement korrekt durchzuführen. Deswegen werden Zentren mit High Volume, wie man heute sagt, mit vielen Patienten, mit großer Erfahrung viel mehr dazu tendieren als derjenige, der das zwei- oder dreimal im Jahr macht; dem würde ich empfehlen, es sein zu lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wille und dann Herr Jantschak.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich habe auch noch eine kurze Nachfrage an Herrn Hauschild. Sie haben die randomisierte Studie bei Hirnmetastasen erwähnt. Können Sie darüber Näheres sagen, die Ergebnisse, wer es publiziert hat und wo? Mir ist sie nicht aufgefallen.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das ist die ABC-Studie aus Australien von Georgina Long, beim ASCO-Kongress im Juni 2017 vorgestellt, ich meine, im *Lancet Oncology* 2018 publiziert. Es hat sich eine Remissionsrate – ich habe die Zahlen jetzt auch nicht hundertprozentig parat – von 52 % für Ipilimumab und Nivolumab gezeigt, ich glaube, 32 % für Nivolumab allein. Das war eine randomisierte Studie, aber randomisiert Phase II; das ist ja keine Zulassungsindikation oder Ähnliches. Wirklich beeindruckend ist die dortige Dauer der Remission. Ich glaube sogar, dass die Daten in der Stellungnahme der ADO, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologie, die Herr Professor Weichenthal vorbereitet hat, mit den Überlebenskurven aufgeführt sind, wo sich vor allem zeigt, dass sich eine stabile Überlebenskurve oberhalb der 50%-Marke für die Kombination findet, während beim Nivolumab eine deutlich kürzere Überlebenszeit und vor allem viel kürzere Remissionsraten bestehen.

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

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Nur als Ergänzung noch; denn in der 067er-Studie sind ja Patienten mit Hirnmetastasen unterrepräsentiert. Das sind 3 bis 4 % mit asymptomatischen Hirnmetastasen. Neben der ABC-Studie, die Herr Hauschild gerade schon referiert hat, ist im August noch eine andere, allerdings einarmige Studie publiziert worden, Tawbi et al. Sie ist meines Erachtens ganz interessant, hier im Zusammenhang gelesen zu werden, weil sie, obschon einarmig, doch von den Ergebnissen insgesamt die Daten von Long et al. in der ABC-Studie bestätigt. Complete response erreichen da 26 % der Patienten, partial response 30 %, und die intrakranielle Clinical Benefit Rate – das war hier das primäre Outcome gewesen – liegt bei 57 % unter der Kombination.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Jantschak. Sie waren fertig? – Sie sind noch dran. Bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Rückfrage, und zwar: Wenn ich den Lauf der Zulassung richtig verstehe, wurde doch die Kombination im Prinzip aufgrund eines PFS-Vorteils bei den Patienten mit niedriger PD-L1-Expression zugelassen, und die EMA hat vor dem Hintergrund der schweren Nebenwirkungen Daten zum OS nachgefordert, diesen finalen Datenschnitt, und hat dann auch diesen 36-Monats-Datenschnitt berücksichtigt. Sie hat dann diesen OS-Vorteil nicht nur in Abschnitt 5.1 diskutiert, sondern das ist ja sogar vorne in das Indikationsgebiet hineingekommen. Das heißt, vorne in Abschnitt 4.1 steht drin: Patienten mit niedriger PD-L1-Expression zeigen im Prinzip diesen Vorteil. Da frage ich jetzt noch einmal zurück: Hat das in der Praxis überhaupt keine Folge?

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

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Die Zulassung der Kombination war zu keinem Zeitpunkt an die PD-L1-Expression gebunden oder auf die Gruppe der Low-Expresser beschränkt gewesen. Hier geht es um den relativen Vorteil der Kombination zu Nivolumab. Es ist wirklich ein sogenanntes Informative Statement, kein begrenzendes Zulassungskriterium.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns schon öfter zu dem PD-L1 geäußert. Wir können Ihnen das leider nicht lassen. Der Marker wird nicht besser, der Marker ist weiter heterogen, der Marker ist abhängig davon, wo man guckt. Der Marker ist abhängig vom Medikament, das heißt hier Steroid-Therapie und er wird nicht besser, auch nicht, wenn die EMA das sagt.

Jetzt kann ich zu Herrn Hauschild vielleicht noch die Charité-Erfahrung bringen: Wir richten uns auch nicht danach. Ich glaube, unsere Raten sind etwa so, wie Herr Hauschild sagte, was die Raten der Kombi-Patienten angeht, wobei wir deutlich betonen würden: Unsere Selektion ist deutlich stärker auf Patientenwillen orientiert. Wir berichten sehr deutlich, wie die Nebenwirkungen sind, wir informieren sehr deutlich über Hypophyseninsuffizienz und über die Diarrhö. Es gibt inzwischen an der Charité nach den ersten drei miserablen Erfahrungen ein sehr differenziertes Management von Nebenwirkungen, gerade von Diarrhö, sodass das auch über Wochenenden funktioniert. Dann entscheiden Patienten für oder gegen die Kombination.

Ich sehe die Daten, die Herr Hauschild in Bezug auf die ABC-Studie gerade eben zitiert hat. Ich muss, glaube ich, wenn ich es nicht ganz falsch sehe, trotzdem sagen: Es waren 79 Patienten in drei Armen. Das heißt, es ist zwar im *Lancet Oncology* von Frau Long publiziert worden; aber die Studie wird auch dadurch keine besonders starke Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es ist heute spannend. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Noch einmal eine andere Frage zu den SUEs. In Ihrer Stellungnahme, Herr Wörmann, schreiben Sie, dass die klinische Problematik der massiven Diarrhöen unter Nivolumab/Ipilimumab auf Basis der Autoimmunphänomene in allen größeren Notfallambulanzen inzwischen sehr präsent ist. Da frage ich noch einmal, wie die Anwendung von Nivolumab/Ipilimumab dann tatsächlich in der Praxis vonstatten geht: Werden die Patienten dann im niedergelassenen, ambulanten Bereich behandelt, und bei 75 % SUEs wandert ein Großteil der Patienten aufgrund der Nebenwirkungen dann doch in die Klinik?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** So dürfen Sie nicht fragen. Sie wissen, dass die Frage falsch ist. Es sind nicht 75 % schwere Diarrhöen, die als Notfall ins Krankenhaus kommen. Das sind alle Nebenwirkungen. Das sind ja nicht 75 % schwere Diarrhöen.

Der entscheidende Punkt ist: Patienten müssen genau informiert werden. Mehr als zwei flüssige Stühle hintereinander muss sie zum Arzt bringen, und wenn das nicht geht, dann muss die Notfallambulanz in diesem Fall der Charité, egal an welchem Standort, imstande sein, diese Patienten zu versorgen. Da gibt es ein genau differenziertes Statement, was Flüssigkeit angeht. Es geht darum, ob die Therapie unterbrochen wird, und es gibt ein Management genau wie Loperamid auch oberhalb der Fachinformation - sind es nicht nur sechs Kapseln, sondern bis zu 14 Kapseln am Tag. Solche Dinge sind differenziert dargestellt, und das ist das, was wir darstellen wollten.

Ich bin aber auch der Meinung von Herrn Hauschild, dass so etwas in der Tat in High-Volume-Zentren gemacht werden sollte.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Jetzt, da das Ipilimumab und Nivolumab für andere Indikationen kommt, muss man sich noch einmal vor Augen halten, dass es ganz einfach ist: Alle Nebenwirkungen, die man vom Ipilimumab alleine kennengelernt hat, treten auch bei der Kombination auf. Es ist keine einzige zusätzliche Nebenwirkung. Das sind alles Ipilimumab-getriebene Nebenwirkungen. Das heißt, wer mit Ipilimumab umgehen kann, kann auch mit der Kombination umgehen. Nur die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Schweregrad sind höher. Das heißt, das ist akzentuiert; so muss man sich das vorstellen.

Erstens. Bei uns ist es so, dass Patienten instruiert sind. Das müssen sie in Gegenwart ihrer Angehörigen erklärt bekommen: Mehr als zwei Stuhlgänge oberhalb der normalen Stuhlfrequenz, egal wie sie dann aussehen, bedeutet Aufsuchen von uns als Krankenhaus, als Ambulanz, und das bedeutet, sie kriegen Steroide. Sie kriegen kein Loperamid, wie vielleicht Durchfall bei Chemotherapien behandelt wird, sondern sie bekommen Kortison. Das Kortison ist gegen die Autoimmun-Colitis, weil 99 % aller Diarrhöen autoimmunbedingt sind. Das war die erste Lernsession; das haben auch andere Fachrichtungen erst noch lernen müssen, um das einmal so zu sagen, die damit noch keine Erfahrung hatten.

Zweitens. 5 % aller Patienten sind auf Steroide resistent; bei ihnen reicht das nicht aus. Diese 5 % bekommen TNF-Antikörper. Ich kenne keinen einzigen Patienten, bei dem es mit TNF-Antikörpern nicht innerhalb einer Woche zu einem vollständigen Sistieren gekommen ist. Warum nicht gleich der TNF-Antikörper? Aus Kostengründen, ganz einfach. Das ist eine Stufentherapie, wie wir sie sonst auch kennen.

Die einzige Gefahr ist, gar nicht zu behandeln: Der Patient meint – ich kenne solche Fälle –, er würde damit aus der Studie herausfliegen, damals die Zulassungsstudie Ipilimumab; er wusste, dass er aus der Studie herausfliegen würde. Solche Sachen waren wirklich lebensgefährlich; sie kommen heute nicht mehr vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann sind wir bei Frau Müller und dann Herrn Gehrman. – Ach so, Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich darf als Erste, okay. – Ich würde gern einfach ein wenig zusammenfassen. Wir haben jetzt viel über Nebenwirkungen, klinische Evidenz und Studienevidenz geredet. Ich habe jetzt gerade noch einmal in diese Todesfälle hineingeschaut. Es waren wirklich acht Fälle, die „Progression eines malignen Neoplasmas“ als Todesfallursache in dieser Tabelle hatten. Es ist also wirklich ganz viel Progression darin gewesen. Ich reiche diese Tabelle mit allen SOC's und PT's aufgeschlüsselt gern noch einmal nach, damit Sie das nachsehen können. „Drug related“ sind es wirklich nur diese zwei gewesen.

Das Problem, das wir hier haben, ist Folgendes: Die Studie war einfach für diesen OS-Vergleich nicht gepowert, und der Test, den wir jetzt eingereicht haben, hat mehr Power für genau diesen Kurvenverlauf. Da sehen wir diese Signifikanz; wir werden es vielleicht mit dem klassischen Test nie sehen, weil diese Studie nicht die erforderliche Power hat. Deswegen haben wir einen Test gewählt, der genau für diese spezielle Situation einfach mehr Power aufweist, und können da auch den Vorteil wirklich zeigen. Dann muss man natürlich klinisch für den einzelnen Patienten abwägen. Aber ich glaube, nicht über alles und alle sehen wir wirklich diesen Vorteil auch in dieser Studie und nicht nur im klinischen Alltag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller. – Sie auch noch, Herr Ludwig? – Komm, dann mach noch.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Nur kurz, mehr für das Protokoll: Die Studie, Herr Hauschild, auf die ich mich bezogen habe, wurde dann auch noch einmal von den Vertretern von BMS zitiert. Das ist eine nicht randomisierte Studie mit 94 Patienten mit nicht symptomatischer Erkrankung in einem guten Allgemeinzustand. Das heißt, aus dieser Studie können wir nicht die Schlussfolgerung ziehen, dass die Kombination für alle Patienten mit symptomatischer Erkrankung, mit großen Hirnmetastasen etc., irgendeinen Benefit bringt.

Über den Evidenzgrad der Studie, die Sie zitiert und uns netterweise jetzt gezeigt haben, brauchen wir nicht zu diskutieren. Da sind etwa 20 Patienten in den Armen drin, und von daher kann sie uns diese Frage natürlich nicht beantworten. Unabhängig davon, dass ich auch glaube, dass es ein Kollektiv von Patienten mit Hirnmetastasen gibt, die eindeutig von einer Kombinationstherapie profitieren, können wir sie im Augenblick nicht eindeutig identifizieren, und es gibt auch keine Daten, die die Überlegenheit dieser kombinierten Therapie zeigen.

Das andere ist jetzt mehr eine Randbemerkung: Ich unterstütze hundertprozentig, was Herr Hauschild sagte. Sie sitzen ja hier im richtigen Forum, im G-BA. Das heißt, wir müssen umsetzen, dass derartig komplizierte, toxische Therapien, bei denen das Management der immunassoziierten Nebenwirkungen extreme Erfahrung voraussetzt, nicht quer durch Deutschland eingesetzt werden, sondern nur in den wenigen Zentren, die darin große Erfahrung haben. Alles andere wäre Blödsinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Die letzte Bemerkung kommentiere ich nicht, obgleich ich sie unterstützen könnte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Nur ganz kurz. Wenn es um Kosten geht, so würde mich einmal eine Rechnung interessieren, was denn die dreieinhalb Monate Durchschnittstherapie im Vergleich zu einer durchgehenden zweijährigen Therapie kosten. Das aber nur nebenbei, wenn es um die Kosten geht.

Ich kann Ihnen auch versichern, es sind nicht 20 Zentren, von denen wir hier reden, die die Therapie durchführen können. Vielmehr sind es bei den internistischen Onkologen sehr wohl durch die jetzt beim Nierenzellkarzinom und beim Lungenkarzinom auf dem Vormarsch befindlichen Therapien sehr viele Zentren, die Erfahrungen gesammelt haben. Es sind sicherlich weit, weit mehr als 100, wahrscheinlich eher 200 oder 300 Zentren, die imstande sein sollten, die Nebenwirkungen zu behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bei 200, 300 Zentren sind wir ja fast bei der Zahl der Krankenhäuser. – Okay. Das ist aber auch jetzt nicht Thema der Anhörung, sondern wir gehen jetzt zu Frau Müller; denn in der letzten Viertelstunde wurden nur wechselseitige Protokollerklärungen der Fachgesellschaften geäußert. Für die Entscheidungsfindung war das weniger von Relevanz. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Punkte, die ich gerne ansprechen möchte. Das eine ist noch einmal klärend bezüglich dieser „Treatment related Mortality“, weil die AkdÄ klar gesagt hat, dass sie zwischen kein Zusatznutzen oder Schaden geschwankt hat und dies eigentlich den Ausschlag gegeben hat. Nun haben Sie, Frau Kupas, eben andere Zahlen genannt und jetzt noch einmal nachgeliefert, dass Sie acht Progressereignisse darin gehabt hätten. Ich habe das so verstanden, dass die AkdÄ – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe - die Ereignisse CTCAE Grad 5, das heißt solche, die zum Tode führen, genommen hat, unabhängig von einer Kausalitätsbeurteilung, und daraus ihre Zahlen gewonnen hat, während Sie im Prinzip die Treatment related Mortality mit Kausalitätsbeurteilung im klassischen Sinne herangezogen haben. Sie haben eben aufgeführt, dass es sehr viel weniger wären, weil bei den CTCAE-Ereignissen eben auch Progresse als unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden. Dazu ist meine erste Frage: Haben Sie diese Ereignisse überhaupt herausgerechnet?

Da es ja auch darum geht, wie die Ereignisse, die frühen Todesfälle, gewichtet werden, lautet meine zweite Frage für diesen speziellen Fall: Wie kann es sein, dass so viele Todesfälle wegen Progress als UE im Kombinationsarm zu diesem frühen Zeitpunkt dokumentiert sind, obwohl doch eigentlich ein Vorteil beim Progress beansprucht wird? Da sind bei mir ganz viele Fragezeichen. Das ist der erste Punkt.

Zweiter Punkt. Ich hätte gerne noch etwas erstens zu der Frage gehört, was für Sie der Standard ist. Sie haben eben als pU erläutert, dass Sie auf den Vergleich gegen Ipilimumab gepowert hätten, was praktisch der erste Standard in der Immuntherapie war. Ich denke aber, es gibt Einigkeit darüber, dass Ipilimumab mono nicht mehr der Standard ist. Wie leiten Sie Ihre Aussagen gegenüber Nivolumab oder auch Pembrolizumab ab? Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage betrifft die BRAF-mutierten Patienten. Sie haben das insgesamt bewertet. Dazu möchte ich doch gerne noch einmal etwas sagen. Sie haben für die Kombination Nivolumab und Ipilimumab jetzt reklamiert, man müsste die Toxizitäten in Kauf nehmen, um weniger Progressereignisse zu haben. Das ist ja die Regel: Wenn man eine Kombinationstherapie macht, hat man mehr Toxizität. Nun haben wir für die BRAF-mutierten Patienten das seltene Ereignis gehabt, dass eine Kombinationstherapie tatsächlich auch als Therapiestandard Bestand hat, die ausnahmsweise einmal einen Benefit bei der Wirksamkeit und gleichzeitig einen Benefit bei der Sicherheit gezeigt hat, nämlich die BRAF- und MEK-

Inhibitoren. Können Sie ein wenig dazu Position beziehen, wo Sie sich mit Ihrer toxischeren Kombinationsimmuntherapie in diesem Bereich sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas oder Herr Sickmann; das ist mir egal. Sie teilen sich das. Das war ja auch relativ komplex.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Das war relativ viel. Ich fange einmal an, vielleicht ein bisschen Licht in diese UEs zu bringen. Die Zahlen, die Herr Ludwig zitiert hat, sind aus einer SOC-PT-Tabelle, wo wirklich einfach alle unerwünschten Ereignisse von uns aufgelistet wurden, wie sie auch im Studienbericht zu finden ist. Darin sind auch diese dokumentierten Progressionsereignisse. Hingegen sind in den Analysen, die wir für das AMNOG herangezogen haben, in denen wir die Zeit bis zum Auftreten der SUEs berechnet haben, diese Progressionsterme herausgenommen worden; sie gehen da nicht mehr mit ein.

Die Todesfälle, auf die wir uns bezogen haben, kommen aus einer sogenannten Desk Summary. Das ist eine separate Tabelle im Studienbericht, in der aufgeschlüsselt ist, aus welchem Grund der Patient gestorben ist. Darin sind dann „Study Disease“, „Study drug toxicity“ und „unknown“ enthalten. Darin sind diese zwei versus eins aufgrund von Study drug toxicity aufgelistet. Das kommt nicht aus der UE-Datenbank, sondern das kommt wirklich aus dem Todeslisting, wo der Arzt den Grund für den Tod eintragen muss. Da sind diese zwei Fälle versus ein Fall. Ich schlüssele gerne die einzelnen PTs für unsere Todesfälle noch einmal auf. Es sind 8 Progressereignisse von 314 Patienten. Es ist also auch nicht so, dass wir unheimlich viele Progressereignisse in den UEs hätten, die zum Tod geführt haben. Es sind einfach acht Patienten, die dokumentiert wurden, die wahrscheinlich eine Symptomatik hatten, ins Krankenhaus gekommen sind, weswegen sie als SUE aufgeschrieben werden mussten, und dann sind sie an ihrer Krankheit verstorben. Deswegen stehen sie in dieser Datenbank. Ich reiche das wirklich gerne nach, damit Sie noch einmal nachvollziehen können, welches jedes einzelne UE war.

**Frau Dr. Müller:** Aber das sind dann vermutlich mehr im Kombinationsarm? Das ist das große Fragezeichen, was sich da abzeichnet, weil Sie ja sagen, im ersten Jahr sind es weniger gewesen.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Genau. Wir haben darin auch zwei Fälle mit Lungenembolie. Das sind Todesfälle, die dort einfach aufgeschlüsselt sind; die reiche ich Ihnen gerne nach. Aber die meisten von ihnen sind eben nicht Drug Related und sind auch nicht aufgrund von Immunnebenwirkungen aufgetreten. Das kann ich Ihnen gerne noch einmal nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hauschild, gerade dazwischen.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Nur ganz kurz. Am 13. September 2018 ist im *JAMA Oncology* eine Metaanalyse von 121 klinischen Studien publiziert worden, in denen Patienten mit Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und der Kombination behandelt worden sind. Es sind exakte Daten dazu da, wie viele Patienten verstorben sind. Insgesamt sind 19.000 Fälle hier eingegangen. Es sind 613 fatale Ereignisse aufgetreten, und man sieht ganz genau, welche Ereignisse das sind. Das ist auch für uns als Community hochinteressant, um zu gucken, wer vielleicht Risikopatient wäre. Die Todesfallrate liegt für beide PD-1-Antikörper bei 0,36 und 0,38 % und für die Kombinationstherapie bei 1,23 %. Vielleicht relativiert sich das Ganze dann, was die Zahlen angeht. 2 von 313 waren es wohl

in dieser Studie. Das ist in etwa in dem Range. Man hätte vielleicht noch einen mehr erwartet oder so. Das kommt aber mit den vorherigen Studien hin, weil alle diese Studien die Lernphase enthalten und danach sicherlich auch andere Regeln existiert haben. Auch die frühen klinischen Studien sind darin enthalten. Aus meiner Sicht ist das die landmark-Studie überhaupt. Ich habe so etwas vorher noch nie gesehen. Es gibt, glaube ich, keine andere Arbeit über Todesfälle, gelistet aus allen Studien, als Metaanalyse. Vielleicht gibt das ein gesundes Maß für das Risiko her. Es zeigt, dass das Risiko für Ipilimumab und Nivolumab erhöht ist, gar keine Frage, aber sicherlich auch noch aus einer Zeit heraus, als die Regeln des Therapiemanagements noch nicht so klar definiert waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt weiter Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Dann habe ich eine Rückfrage zurück an Frau Müller. Ich habe nämlich Ihre zweite Frage nicht verstanden, als Sie gesagt haben, dass Nivolumab jetzt der Standard sei, und wissen wollten, wie wir damit umgingen. Ich habe Ihre Frage dazu nicht verstanden.

**Frau Dr. Müller:** Sie reklamieren ja einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber dem jetzigen Standard, denke ich. Man entscheidet ja nicht zwischen Ipilimumab und der Kombination Nivolumab und Ipilimumab, sondern man entscheidet zwischen Pembrolizumab oder Nivolumab als Monotherapie und/oder aber der Kombination. Nun haben Sie angeführt, was ja richtig ist, dass diese dreiarmige Studie auf den Vergleich gegen Ipilimumab gepowert gewesen wäre. Das ist ja auch richtig, sowohl von Nivolumab als auch von der Kombination jeweils gegen Ipilimumab. Ja? Gleichzeitig reklamieren Sie aber den Zusatznutzen gegenüber dem, was heute angewendet wird, und das ist eben nicht mehr Ipilimumab. Das ist die eine Frage. Es gäbe auch die Möglichkeit, zum Beispiel dazu noch einmal eine Studie aufzulegen, wenn das so wenig aussagekräftig wäre. – Ja, genau; das war die eine Frage. Die nächste bezieht sich dann auf BRAF-positive Tumoren und darauf, wo Sie da den Stellenwert sehen.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Natürlich reklamieren wir den Zusatznutzen gegen Nivolumab und sind mit dem klassischen Test hier mit den vier Jahren Beobachtungszeit schon relativ dicht an der Signifikanz. Wir haben jetzt einen Test angewendet, der einfach in dieser Situation mit den spät auftretenden Kurven etwas mehr Power hat, nämlich ungefähr 53 %. Da sehen wir dann auch die Signifikanz. Das ist ein Power-Problem in der Studie; aber wir sehen die Überlegenheit. Wir haben noch viele andere Indizien. Wir haben das signifikante PFS, wir haben die signifikante ORR für die Kombination. Wir haben die Tumorlast analysiert: Die Kombination senkt die Tumorlast, während Nivolumab sie über alle Patienten stabil hält, weil darin mehr Progression sind. Wir haben so viele Indizien, um zu sagen, es ist wirklich ein reines Power-Problem in dieser Studie, und haben deswegen diesen gewichteten Test angewendet, der einfach mehr Power hat und da auch ein signifikantes Ergebnis liefert. – Und ja, der Zusatznutzen wird gegenüber Nivolumab proklamiert, ja.

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

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Frau Müller, ich möchte gerne auf Ihre zweite Frage eingehen. Sie fragen, wie wir uns denn im Vergleich zu den TKI-Kombinationen positionieren oder sehen. Da erwähnen Sie, dass die Kombination Nivolumab/Ipilimumab eine hohe Rate von

frühen Todesfällen hat. Das ist typisch für die O-Therapien, dass sie ein relativ langsames Ansprechen zeigen, eine hohe Latenz, und dass es eine hohe primäre Resistenz gegen diese Therapien gibt. Das ist bei den BRAF-Therapien, den BRAF-MEK-Kombinationen, genau umgekehrt. Hier haben wir das hohe, schnelle Ansprechen und eher nach hinten heraus höhere sekundäre Resistenz.

Natürlich haben wir keine direkten Vergleichsdaten zwischen einer Kombination Ipilimumab/Nivolumab und einer TKI-BRAF-MEK-Kombination. Aber um das vielleicht ein bisschen zu untermauern und wirklich nur ganz größenordnungsmäßig diesen letzteren Aspekt, dieses Langzeitüberleben unter der Kombination Ipilimumab/Nivolumab – darin liegt auch ihr besonderer Wert –, zu zeigen, will ich nur einmal drei Werte zum Dreijahres-OS nennen. Dort hatten wir für die Kombination Ipilimumab und Nivolumab 68 %. Für die Kombination Dabrafenib und Trametinib sind es 44 % und in der COLUMBUS-Studie, Encorafenib/Binimetinib, 47 %, auch OS drei Jahre. Ich denke, dass man da mit aller gebotenen Vorsicht gewisse Unterschiede sieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich denke, es ist ein Power-Problem; aber es ist auch Zeitproblem. Wir reden jetzt, wie vorhin oder jetzt zuletzt bei anderen Kurven diskutiert, von einem fast kurativen Design mit sehr langer Beobachtungszeit, wobei die Überlebensrate wichtiger ist als das mediane Überleben. Ich glaube, die Beobachtungszeit ist zu kurz.

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

**Frau Dr. Müller:** Das Folgende sei nur noch einmal etwas nachgeschoben: Klar, Sie haben ja selber gesagt, wir haben keinen direkten Vergleich. Ich habe gefragt, wo Sie sich in dem Umfeld sehen, weil wir dort auch eine Kombinationstherapie haben, die nicht dieses Problem mit einer zusätzlichen Toxizität hat. In Bezug auf die Zahlen, die Sie eben genannt haben, haben Sie selber gesagt: Auch Nivolumab ist ziemlich gut gelaufen. Das ist sicherlich nichts, was man hier vergleichend bezüglich des Overall Survivals verwenden könnte. Aber ich habe das jetzt so interpretiert, dass Sie sich da gleichrangig sehen, mit einem gewissen Benefit. Sie proklamieren für die Immuntherapien einen Benefit auf die lange Strecke und für BRAF- und MEK-Inhibition möglicherweise frühen Benefit. So habe ich Sie verstanden.

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

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Ohne mich weiter direkt auf die TKI-Kombination zu beziehen – da haben wir tatsächlich keine direkten Vergleichsdaten –, würden wir tatsächlich den besonderen Vorteil der Kombination Ipilimumab/Nivolumab beim Langzeitansprechen sehen, und das scheint auch klassenbedingt der größere Vorteil der I-O-Therapien zu sein.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das ist eine interessante Fragestellung, die Sie aufwerfen, Frau Müller, weil es natürlich die Fragestellung ist, die uns als Praktiker auch wirklich beschäftigt, nämlich zum Beispiel: Was tun wir bei einer guten Remission, einer guten partiellen oder kompletten Remission, können wir absetzen? Wir können aus den Studien heraus zeigen: Bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren können wir absetzen. Die

Wahrscheinlichkeit, eine komplette Remission beizubehalten, beträgt 97 %, bei der partiellen Remission 92 %, bei der Stabilisierung 76 % nach 18 Monaten Absetzen. Sie haben eineinhalb Jahre lang keine Therapie gehabt. Das sind die Zahlen, die jetzt vorhanden sind. Das ist schon einmal sehr gut; das muss man einfach sagen.

Bei den Checkpoint-Inhibitoren wissen wir das nicht; da müssen wir ganz ehrlich sein. Da ist eben die Frage, ob nach dem Absetzen auch der Benefit vorbei ist. Wir haben Langzeitdaten, aber die Langzeitdaten stammen aus den allerersten klinischen Studien. Für die jetzigen randomisierten Studien, die zur Zulassung geführt haben, haben wir die Fünfjahresüberlebensdaten noch nicht. Zudem ist die Frage: In welchem Maße sind sie auch durch nachfolgende Therapien getrieben? Da stellt sich dort wieder die gleiche Frage.

Wenn man vergleicht, betrachtet man das PFS und fragt, wie viele Patienten progressionsfrei sind, weil sie ja dann keine weiteren Therapien bekommen haben, und guckt sich dann die PFS-Daten an. Da muss man einfach sagen: Sie sehen sehr gut aus. Nach vier Jahren sind 37 % der Patienten mit Ipilimumab und Nivolumab komplett progressionsfrei, ohne weitere Therapien. Das sind die Daten, die vorhanden sind.

Ich rede jetzt nicht vom Gesamtüberleben; denn da stellt sich für mich immer die Frage: Was haben andere Therapien zusätzlich bewirkt? Ich will wissen, was die Therapie alleine macht, um den direkten Vergleich zu ermöglichen. Aber es gibt keine randomisierten Studien, und die randomisierten Studienergebnisse dazu werden zwar irgendwann kommen, aber nicht auswertbar sein, weil das Endziel der Studie Zweijahresüberleben ist, und dies im direkten Vergleich, wobei wir ein mittleres Überleben von vier Jahren haben. Da werden nach zwei Jahren alle gleich sein. Die einzige Studie, die es dazu gibt, heißt SWITCH und stammt aus den USA; sie wird uns nicht weiterbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Gehrman, Herr Mayer.

**Herr Gehrman:** Ich habe noch eine ergänzende Bemerkung zu den Zusatzauswertungen zum Gesamtüberleben; das betrifft also das zeitabhängige Cox-Modell und den gewichteten Logrank-Test. Ja, man könnte darüber diskutieren, ob es, wenn man das prospektiv gemacht hätte, dann gut gewesen wäre oder nicht. Aber für mich ist dabei auch noch ein wichtiger Punkt, dass Sie sich im Grunde genommen erst die Daten angeschaut und dann dieses Tests angewendet haben, weil sie besonders schön auf die Daten passen. Insbesondere beim zeitabhängigen Cox-Modell kann der Cut-Point halt so gewählt werden, dass der p-Wert möglichst klein ausfällt. Wenn Sie im Nachhinein das Modell so optimieren, so ist das ein Verfahren, das für die induktive Statistik nicht gültig ist. Da gibt es andere Beispiele, so bei linearen Modellen mit Kovariablen, wobei man den Cut-Point optimiert, sodass dann auch das Signifikanzniveau massiv verletzt wird. Deswegen sind diese p-Werte, die dabei herauskommen, meines Erachtens nicht gültig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas zur nachgelagerten Optimierung. Das war sehr vornehm ausgedrückt.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wobei wir nicht nachgelagert optimiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Oh!

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Vielleicht erkläre ich es einmal kurz. Bei diesem Cut-Point von 12,5 Monaten haben wir wirklich einen Grid Search gemacht, also eine Suche mit einem Abstand von 0,1 Monaten durchgeführt, und dann das Modell gewählt, das die beste Anpassungsgüte hat, und haben daran den Cut-Point festgelegt. Wir haben auch geschaut, bei welchem Cut-Point denn die Behandlung die größte Interaktion mit der Zeit hat, das heißt zu welchem Zeitpunkt sich die Kurven wirklich trennen und wo der größte Unterschied besteht. Daraufhin haben wir diesen Cut-Point von 12,5 Monaten gewählt, um damit zu zeigen, dass wir vorher keinen Nachteil haben und wir danach eine deutliche Auftrennung der Kurven haben. Das verifiziert auch die Anwendung dieses gewichteten Tests. Durch die Gewichtung der späten Ereignisse verstecken wir vorne keinen Nachteil.

Um die richtigen Parameter zu wählen, muss man die Daten kennen. Es gibt unterschiedliche Parametrisierungen, und diese Tests haben unterschiedlich viel Power. Es ging uns hier nicht um die Power. Es ging uns darum, Folgendes zu zeigen: Wir haben für den klassischen Logrank-Test zu wenig Power, und dieser Test hat in der Situation die größte Power und liefert dann auch das signifikante Ergebnis.

Nimmt man eine andere Parametrisierung, die frühe Ereignisse stärker gewichtet, die wir auch ausgerechnet haben, um einfach zu sehen, wie sich der p-Wert entwickelt – dies ist auch im Dossier bzw. der Stellungnahme enthalten –, so hat sie natürlich für diesen Kurvenverlauf deutlich weniger Power und damit auch kein signifikantes Ergebnis. Es wurde auch eine Arbeit mit Ralf Bender als Co-Autor veröffentlicht, der ebenfalls gesagt hat: Um diese proportionalen Hazards wirklich zu identifizieren, muss man sich die Kurven anschauen, und dann kann man die Parametrisierung wählen, die die größte Power hat. Das war unsere Herangehensweise. Das diente dazu, folgende Aussage zu treffen: Wir haben zu wenig Power in der Studie, dieser Test hat mehr Power und liefert das signifikante Ergebnis, und wir sehen die Überlegenheit beim OS.

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

**Herr Gehrman:** Ich sehe durchaus, dass Sie die Power vergrößern wollten. Es gibt auch dieses Verfahren mit dem AIC, was Sie ja angewandt haben, um dieses Modell wirklich besonders gut anzupassen. Aber in der Regel dienen alle diese Verfahren nur der Hypothesengenerierung, nicht dem Beweis, wenn Sie das nachträglich machen. Das heißt, Sie haben zwar die Power möglicherweise erhöht, aber Sie haben das Signifikanzniveau verletzt. Das ist so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das jetzt? Frau Kupas, Herr Neugebauer? Sie können sich auch alle äußern, dann noch Herr Wille, danach Herr Mayer, und dann sind wir mit der Optimierung durch.

**Herr Neugebauer (BMS):** Ich möchte, weil es so klingt, noch einmal hervorheben: Wir haben das nicht optimiert. – Ich möchte das nicht so im Raum stehen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das klingt doch schön. Optimiert klingt doch noch gut.

**Herr Neugebauer (BMS):** Ja. Ich habe schon andere Diskussionen gehabt. Darauf will ich jetzt in dem Gremium hier nicht eingehen.

Mir geht es nur darum, dass wir das noch einmal klar und deutlich herausstellen. Wie sollen wir die Power nachweisen? Vielleicht können Sie an dieser Stelle einmal erklären, wie wir es angesichts der mangelnden Power dann hätten besser machen können, wenn die Kurven vorher zusammenlaufen und, wie wir festgestellt haben, noch weniger Events eingetreten sind, erfreulicherweise, weil die Patienten länger leben. Ich glaube, an dieser Stelle ist viel Engagement von der Biostatistik eingeflossen; man hat auch auf internationalem Niveau Methoden herauszufinden versucht. Wir haben versucht, es möglichst so herzustellen, dass wir die an dieser Stelle beste Methode heranziehen können, ohne dass der Eindruck entsteht, dass wir hier etwas optimieren. Wenn Sie den Eindruck haben, dann muss ich sagen: Ja, dann haben wir das vielleicht nicht optimiert. Aber vielleicht können Sie uns dann sagen, was wir anders machen können. – Vielen Dank.

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

**Herr Gehrman:** Die eine Möglichkeit wäre gewesen, dass Sie, wenn Sie schon vor der Therapie ungefähr wissen, wie die Kurvenverläufe sein können, bereits zuvor ein entsprechendes Modell aufgestellt hätten. Eine zweite Möglichkeit wäre zumindest, dass man, wenn Sie das optimieren oder wie auch immer anpassen, die p-Werte ebenfalls adjustieren müsste. Ich weiß nicht genau, ob es für diesen speziellen Fall schon Methoden gibt. Ansonsten müsste man diese Methoden entwickeln. Nur einfach die p-Werte nach der Anpassung so zu nehmen, das ist nicht adäquat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas, dann Herr Wille, dann Herr Mayer.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ja, es ist richtig: Wenn wir uns im Zulassungsstatus im Hypothesentesten befinden und wir vorher dieses Wissen haben, dass die Kurven so verlaufen würden, dann würde man diesen Test auch vorher prospektiv so planen. Im Moment ist bei uns in der Diskussion, für die kommenden Studien diesen Test wirklich als vorgeplanten Test anzuwenden, weil wir jetzt durch die vorhandenen Studien auch wissen: Okay, die Kurven in der I-O sehen so aus, und dieser Test hat einfach mehr Power.

Allerdings sind wir in der Nutzenbewertung in einer Situation, da wir uns nachträglich ganz viele Daten anschauen und sie gegeneinander abwägen. So sind wir hier ebenfalls vorgegangen. Wir haben wirklich alle Parametrisierungen in die Stellungnahmen hineingegeben, damit man tatsächlich sehen kann, wie sich der p-Wert entwickelt, wenn früh gewichtet wird, wenn zum Median gewichtet wird, wofür wir auch ein signifikantes Ergebnis erhalten, und wenn man den klassischen Logrank-Test hat. Aufgrund des vielen Wissens, was wir in dieser Studie schon haben – wir haben vier Jahre Beobachtungszeit, wir kennen die Kaplan-Meier-Kurven jetzt über vier Jahre, wir haben signifikantes PFS und ORR –, sind wir der festen Überzeugung, das es wirklich ein reines Power-Problem ist, und das löst dieser Test hier auf. Das war unsere Herangehensweise.

Es gibt einen sogenannten Max-Kombo-Ansatz, bei dem man diese vier Parametrisierungen wählt, wenn man die Kurven noch nicht kennt. Dabei wählt man am Ende auch denjenigen aus, der die größte Statistik liefert, also den kleinsten p-Wert, und das wäre in diesem Fall ebenfalls diese Parametrisierung, die bei uns die primäre Analyse ist. Dies dient dazu, das Power-Problem aufzulösen, nicht aber dazu, eine Hypothese zu beweisen. Das ist mir auch klar. Das ist, glaube ich, allen hier im Raum klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich bin erneut bei diesen therapiebedingten Todesfällen; ich bleibe jetzt einmal bei dieser Beschreibung. Soweit wir das gelesen haben, ist es so, dass es ein Progress von einem Tumor und gar nicht unbedingt von dem Melanom war. Offenbar ist auch noch nicht ganz klar, was das bei Ihnen für Todesfälle waren, und Sie wollen das noch einmal nachsehen. In unseren Augen ist es offenbar dringend notwendig, das zu den therapiebedingten Todesfällen in dieser Metaanalyse zu tun. Es zeigt sich, wie schwierig es offenbar sein kann, in den Primärdaten überhaupt zu definieren, was therapiebedingt ist. Aber ich wäre hinsichtlich der Auswertung dieser Metaanalyse erst einmal sehr skeptisch.

Zum anderen denke ich, diese Analyse war irgendwie wohl doch ein bisschen optimiert, wenn diese Todesfälle, wie ich vorhin gehört habe, ungefähr nach 100 Tagen aufgetreten sind. Es sind dann halt einfach die Todesfälle, die auch früh aufgetreten sind, wie auch immer, ob das Melanomprogressionen oder andere Todesfälle waren. Es waren zumindest einfach mehr. Wenn sie in dieser optimierten Analyse weniger gewichtet werden, dann fühlt sich das für mich halt ein bisschen wie optimiert an. Das ist ein Punkt, den wir aus unserer Sicht als nicht ganz geklärt sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas, Sie dürfen noch einmal. Jetzt sind wir schon bei ein bisschen optimiert. Wir sind von optimiert zu ein bisschen optimiert gekommen. Wir kommen jetzt langsam der Sache näher. Sagen Sie noch etwas dazu, und dann bekommt Herr Mayer noch das Wort.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir sind jetzt wieder in der Diskussion Todesfälle versus UE-Todesfälle. Wir hatten in diesem ersten Jahr pro Arm 100 Todesfälle. Die Anzahl der Todesfälle, die Sie gerade zitiert haben, waren 15 versus 5. Das ist ein ganz, ganz kleiner Anteil. Die anderen sind wirklich Disease- bedingte Todesfälle, die in diesen Kaplan-Meier-Kurven enthalten sind.

Wie gesagt, wir schlüsseln die einzelnen UEs gerne noch einmal auf. Enthalten ist die Progression eines malignen Neoplasmas, weil einfach Symptome aufgetreten sind. Das schlüsseln wir gerne noch einmal genau auf. Wir haben aber – das ist meines Erachtens die Tabelle, die relevant ist – diese Todes-Summary, wo wirklich der Arzt einträgt, aus welchem Grund dieser Patient gestorben ist, und da gibt es bei „Study Drug Toxicity“ zwei Fälle versus einen Fall. Das kommt aus dem Todes-Listing, wo für jeden Todesfall noch einmal ein Textfeld vorhanden ist, in das der Arzt hineinschreibt, was die Todesursache war. Dem würde ich an dieser Stelle am meisten Glauben schenken, weil in diesen UEs, gerade in den SUEs, viele solcher Ereignisse enthalten sind: Patienten sind ins Krankenhaus gekommen; das SUE muss dann aufgeschrieben werden. Die Patienten hatten eine Symptomatik und sind dann verstorben, und dann taucht dieses SUE hier auf. Aber, wie gesagt, das reichen wir ganz gerne noch einmal nach.

Zu der Optimierung des Tests: Die Ereignisse im ersten Jahr werden nicht vergessen; sie werden nur weniger gewichtet. Es gehen aber trotzdem alle Ereignisse in die Analyse ein. Dadurch, dass sie etwas weniger Gewicht bekommen, haben wir einfach insgesamt mehr Power. Wenn wir weiter proportionale Hazards annehmen, dann ist das so, als wenn wir länger beobachtet hätten, weil dann der hintere Abschnitt auch immer mehr Gewicht zum vorderen Abschnitt bekommt. Wir haben jetzt einfach nur diese vier Jahre, wir haben nicht

mehr Patienten, wir haben die kleine Power, und dieser Test bringt einfach mehr Power, um diejenige Überlegenheit zu demonstrieren, die wir beim PFS und ORR jetzt schon sehen.

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

**Herr Dr. Mayer:** Abschließend noch einmal ganz kurz. Unabhängig von der gesamten Frage der Todesfälle will ich Folgendes nicht aus den Augen verlieren: Wir haben trotzdem dreimal mehr SUEs in der Studie, zweimal mehr UEs mit  $\geq 3$  und viermal mehr Abbrüche, unabhängig davon, ob mehr Leute sterben oder nicht. Aber darüber, dass es ein höherer Schaden ist, brauchen wir meines Erachtens nicht zu reden.

Was ich aber noch einmal kurz zu Herrn Hauschild sagen möchte, weil Sie es ja mit Zahlen so genau nehmen und mehrfach den Vergleich angestellt haben, die Kombi würde 3 Monate Therapiedauer haben und die Monotherapie würde dauerhaft zwei- und mehrmals gegeben werden, ist Folgendes: Im Rahmen der Studie war die mediane Behandlungsdauer der Monotherapie 7,8 Monate und die mittlere Therapiedauer 15 Monate versus 10 Monate mittlerer Therapiedauer der Kombi. Die Unterschiede sind nicht so eklatant, wie Sie es immer wieder dargestellt haben, 3 Monate versus 2 Jahre.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das habe ich auch nicht gesagt. Ich habe gesagt, dass die Studien für die PD-1-Antikörper bis zu zwei Jahren durchgeführt worden sind, und ich habe das Beispiel aufgeführt, dass nach zwei Jahren die Therapie abgebrochen wurde und wir deswegen Daten haben, was nach Abbruch der Therapie von zwei Jahren mit den Remissionen passiert. Dazu habe ich die Zahlen genannt, wie viele der kompletten bzw. partiellen Remissionen und Stabilisierungen danach anhalten und dass wir 18 Monate Nachbeobachtungszeit haben. Das sind die neuesten Daten dazu. In den Studien war für die PD-1-Antikörper eine maximale Dauer von zwei Jahren vorgesehen. Danach wurde die Therapie mit der Studienware nicht fortgeführt.

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

**Herr Dr. Mayer:** Sie haben es mehrfach gesagt, Sie haben es aber auch in einem Zusammenhang gesagt, als Sie äußerten, man müsste die Kosten für drei Monate Kombitherapie denjenigen für zwei Jahre Monotherapie gegenüberstellen.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Nein. Gut, ich habe von den zwei Jahren geredet, weil das die Therapiedauer war. Wenn mehr als 50 % der Patienten eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von nur sieben oder acht Monaten haben, ist die Hälfte der Patienten aufgrund von Tumorprogress draußen. Das heißt, es werden nur diejenigen weiter therapiert, die progressionsfrei sind. Das sind dann aber diese zwei Jahre als Maximum, es sei denn, sie hätten Nebenwirkungen. Das ist das Übliche. Da sind natürlich alle anderen Patienten vorher raus.

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

**Herr Dr. Mayer:** Na ja, aber wenn Sie aufgrund von Nebenwirkungen die Kombitherapie abbrechen und dies so prominent herausstellen, aber auch Patienten in der Monotherapie ihre Therapie abgebrochen haben, –

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ja, selbstverständlich. Das ist richtig.

**Herr Dr. Mayer:** – dann werden trotzdem Äpfel mit Birnen verglichen. Es ging darum, dass hier regelmäßig mehrfach diese Zweijahres-Monotherapie versus nur drei Jahre [sic!] toxizitätsbedingt Kombitherapie gegeben wird. Das sind keine schönen Ergebnisse.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ja, ich stimme Ihnen zu. Ich habe das nur als Beispiel dafür gesagt, dass es sich hier nicht um eine dauerhafte Therapie handelt, sondern dass eine sehr kurze Therapiedauer im Median vorhanden ist. Korrekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für das korrekte Protokoll: Sie haben gerade drei Jahre gesagt. Sie haben drei Monate gemeint? – Dies nur, wenn wir jetzt schon anfangen, so richtig präzise zu sein. Okay.

Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Herr Neugebauer, dann fassen Sie einmal die letzten eineinhalb Stunden mit all den Facetten, die wir hier diskutiert haben, zusammen. Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Neugebauer (BMS):** Nur keinen Druck aufbauen, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wie käme ich dazu?

**Herr Neugebauer (BMS):** Ich habe zum Abschluss gar nicht so viel dazu zu sagen. Ich denke, es war eine angeregte Diskussion. Ich möchte aber bitte noch einmal einen Appell an das Gremium richten, darüber nachzudenken, dass die Diskussion auch sehr stark von der klinischen Anwendung getrieben war. Die klinischen Experten haben meines Erachtens die wichtige Rolle der kombinierten Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab in der täglichen Praxis der intensiven Behandlung der Menschen mit dieser schweren Erkrankung geschildert und auch diskutiert. Sie haben, wie ich denke, auch deutlich gemacht, welche gravierende Lücke in der Versorgung ohne die Verfügbarkeit dieser Kombinationstherapie bestünde.

Wir reden immer von der frühen Nutzenbewertung, und ich sage es noch einmal: Wir sind nicht mehr in der frühen Nutzenbewertung, die sich mit der Einführung befasst. Vielmehr haben wir schon klinische Erfahrung. Mein Appell ist einfach, dass Sie bitte bei Ihrer Diskussion für eine Entscheidung mit einfließen lassen, was von Herrn Professor Ludwig von der AkdÄ noch einmal dargestellt worden ist, dass man also auch die klinische und nicht nur die statistische Relevanz und die Studiendaten bei der Betrachtung heranzieht. Ich verstehe es, und ich meine, wir sind hier, um die Efficacy festzustellen; das ist in Ordnung. Aber letztendlich geht es um Patienten, und wir sehen am Ende dessen jetzt auch den klinischen Alltag nach der Einführung dieser Substanz. Ich wünsche mir, dass Sie das bei Ihrer Diskussion und auch Ihrer anschließenden Entscheidung berücksichtigen. So viel sei an dieser Stelle noch einmal gesagt. – Ich sage noch einmal vielen Dank für die sehr angeregte Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an alle, die jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Ich empfand es wirklich als sehr spannend. Wir werden das selbstverständlich in unserer Entscheidungsfindung zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 13:06 Uhr

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

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2018-06-15-D-370 Nivolumab/Ipilimumab**

Stand: Juli 2017

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

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

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Operative Resektion
- Strahlentherapie: Primärbehandlung maligner Melanome in den Einzelfällen, in denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist

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

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

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

Nivolumab (Melanom; Monotherapie):

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

Pembrolizumab (Melanom):

- Beschluss vom 4. Februar 2016

Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab):

- Beschluss vom 15. Dezember 2016

Talimogen laherparepvec (Melanom):

- Beschluss vom 15. Dezember 2016

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: „OPDIVO ist [...] in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.“
Dacarbazin L01AX04 generisch	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
Ipilimumab L01XC11 YERVOY®	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.
Talimogen L01XX51 IMLYGIC®	Imlygic ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

### **Inhalt**

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

### **Systematische Recherche:**

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

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

### Indikation:

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

### Abkürzungen:

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

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2016 [8]. G-BA, 2016 [4].</b></p> <p><b>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab</b></p> <p>Vom vom 7. Januar 2016 und 15. Dezember 2016</p> <p><b>Vgl. IQWiG, 2015 [12] und IQWiG, 2015 [13].</b></p>	<p><b>Fazit:</b> OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Dacarbazin oder Ipilimumab</p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:</i> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2016 [3].</b></p> <p><b>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) vom 15. Dezember 2016</b></p> <p><b>Vgl. IQWiG, 2016 [14] und IQWiG, 2016 [10].</b></p>	<p><b>Fazit:</b> Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Mai 2016): OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). [Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab]</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Nivolumab oder Pembrolizumab <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten</u> <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter</p>

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

<p><b>Anwendungsgebiet)</b> vom 7. April 2016</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [11] und IQWiG, 2014 [9].</p>	<p>a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2016 [5].</b></p> <p><b>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab vom 4. Februar 2016</b></p> <p>Vgl. IQWiG, 2015 [16] und IQWiG, 2016 [15].</p>	<p><b>Fazit:</b></p> <p>KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:</u>  <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ipilimumab</i>  <i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ipilimumab: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</i></p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u>  <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.</i></p> <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes (Ipilimumab): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</i></p>

## **Cochrane Reviews**

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

## Systematische Reviews

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

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

Efficacy endpoints:

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

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

Toxicity:

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

**CheckMate 037: Previously Treated Advanced Melanoma**

Nicht relevant, da Untersuchung von Personen mit BRAF-Mutation

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

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

## Leitlinien

<p><b>Leitlinienprogramm m Onkologie der AMWF, 2016 [18]. Ggf. Organisation</b></p>	<p>Zielsetzung: Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen.</p>
<p>S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Version 2.0</p>	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> <li>– Die Empfehlungen wurden auf Basis von Schlüsselfragen erarbeitet, die zu Beginn im Kick-off-Meeting durch die Mandatsträger konsentiert wurden.</li> <li>– 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.</li> <li>– De-novo Recherche erfolgte zentral [...] im September-Oktober 2015 unter Benutzung von 3 Datenbanken: - Medline über Pubmed, - Cochrane Library (alle Datenbanken),- Embase über Ovid</li> <li>– Die Bewertung der Literatur erfolgte im September-Oktober 2015 unter Verwendung etablierter Instrumente. Evidenzsynthese und Formulierung der Empfehlungen im Anschluss im Konsensverfahren.</li> </ul> <p><b>Evidenzbasierte Empfehlungen:</b> Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche</p> <p><b>Konsensbasierte Empfehlungen:</b> Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens</p>

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

### LoE

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

### GoR

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

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

### Statements

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

### Expertenkonsens (EK)

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

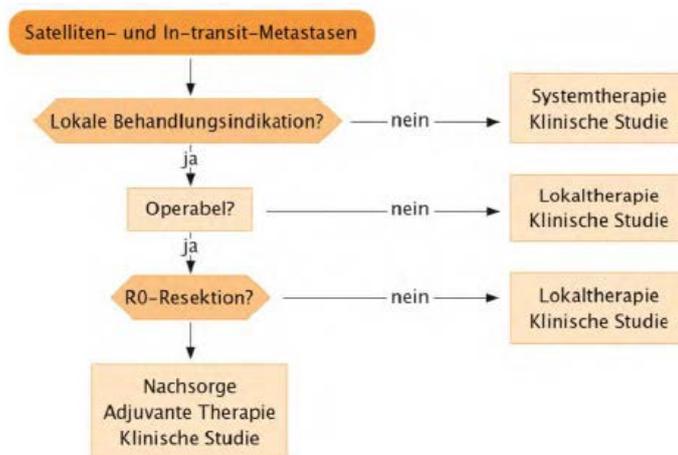
Graduierung von Empfehlungen die auf einem Expertenkonsens basieren, wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet. Die Stärke dieser Empfehlungen ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 1

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

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

**Lokoregionale Metastasen:**

**3.4.5. Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen**



**3.4.6. Operative Therapie bei lokoregionalen Metastasen**

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

**3.4.7. Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen**

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

### 3.4.8. Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

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

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

### 3.5.5. Operative Therapie von Fernmetastasen

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

## 3.5. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

### 3.5.6. Medikamentöse Therapie im Stadium IV

#### 3.5.6.4. Immuntherapie im Stadium IV

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

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

Erläuterung:

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

Es konnte in therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einer wild-typ-Sequenz in BRAF in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie gezeigt werden, dass Nivolumab (3 mg/kg, q14) der Vergleichssubstanz Dacarbazine (1000mg/m<sup>2</sup>, q21) in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR für Tod 0.42; 99.79% CI, 0.25-0.73; p<0.001, medianes Gesamtüberleben nicht erreicht) und Ansprechrates (40.0% (95% CI, 33.3-47.0) für Nivolumab vs. 13.9% (95% CI, 9.5-19.4) für DTIC, P<0.001) signifikant überlegen ist [505]. Die Überlegenheit von Nivolumab war in PD-L1 positiven und negativen Patienten nachweisbar.

Die Wirksamkeit des PD-1 Antikörpers Pembrolizumab wurde in Therapie-naiven und bei Nachweis der Mutation BRAFV600 auch in Patienten mit einer Vorbehandlung mit einer zielgerichteten Therapie in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie untersucht [506]. In dieser dreiarmligen Studie wurden Pembrolizumab 10mg/kg q14 und Pembrolizumab 10mg/kg q21 mit Ipilimumab 3mg/m<sup>2</sup> q21 (4 Zyklen) verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass das PFS für beide Pembrolizumab-Arme signifikant länger war als für Ipilimumab (HR für Krankheitsprogress, 0.58; p<0.001 für beide Pembrolizumab-Arme vs ipilimumab; 95% CI, 0.46-0.72 und 0.47-0.72).

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

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

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

Literatur:

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

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

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

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

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

**3.5.6.5. Monochemotherapie**

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

**3.5.6.6. Polychemotherapie**

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

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

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

Literatur:

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

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

536. Carter, R.D., et al., DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Treat Rep*, 1976. 60(5): p. 601-9.

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

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

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

540. Moon, J.H., et al., Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino)imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma. *Cancer*, 1975. 35(2): p. 368-71.

**3.5.7. Radiotherapie von Fernmetastasen**

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

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

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

Sonstige methodische Hinweise

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

**Management of advanced (unresectable stage IIIC or IV) melanoma**

**9.2 SURGERY**

✓ Metastasectomy should be considered in patients with stage IV disease

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

Literatur:

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

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

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

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

### 9.3 SYSTEMIC THERAPY

#### 9.3.2 IMMUNOTHERAPIES

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

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

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

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

**(LoE: 1+)**

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

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

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

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

	<p>While there is evidence of efficacy for novel immunotherapies, optimal choice, sequence and combination of therapies are still to be determined.</p> <p><u>Literatur:</u></p> <p>191 Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(22):3782-93.</p> <p>199 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2010;363(8):711-23.</p> <p>200 Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. <i>N Engl J Med</i> 2015;372(4):320-30.</p> <p>201 Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2015;25(372):2521-32.</p> <p>202 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2015:1270-1.</p> <p>203 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2015;16(4):375-84.</p>
<p><b>NICE, 2015 [21].</b></p> <p><b>National Institute for Health and Care Excellence</b></p> <p>Melanoma: assessment and management</p> <p>NICE guideline NG14</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>this guideline has tried to focus on those areas of clinical practice (i) that are known to be controversial or uncertain; (ii) where there is identifiable practice variation; (iii) where there is a lack of high quality evidence; or (iv) where NICE guidelines are likely to have most impact.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><i>Critical Appraisal and Evidence Grading</i></p> <p><i>“Following the literature search one researcher independently scanned the titles and abstracts of every article for each question, and full publications were obtained for any studies considered relevant or where there was insufficient information from the title and abstract to make a decision. When papers were obtained the researcher applied inclusion/exclusion criteria to select appropriate studies, which were then critically appraised. For each question, data were extracted and recorded in evidence tables and an accompanying evidence summary prepared for the GDG (see evidence review). All evidence was considered carefully by the GDG for accuracy and completeness.”</i></p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Review Protokoll</li> <li>– Formulierung von Schlüsselfragen</li> <li>– Systematische Literaturrecherche in The Cochrane Library, Medline and Premedline 1946 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards, Web of Science</li> </ul>

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

Suchzeitraum: bis Oktober 2014

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

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

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

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

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

**Quality of the evidence:**

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

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

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

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

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

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

- systemic therapy (for more information see recommendations in section 7.3)
- isolated limb infusion
- isolated limb perfusion
- radiotherapy
- electrochemotherapy in line with NICE's interventional procedure guidance on electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma
- CO<sub>2</sub> laser
- a topical agent such as imiquimod<sup>e</sup> (see section 5.2).

**Quality of the evidence:**

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

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

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

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

### **Stage IV melanoma**

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

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

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

#### **Quality of the evidence:**

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

### **The role of systemic anticancer therapy**

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

#### **Dacarbazine**

**Consider dacarbazine<sup>g</sup> for people with stage IV metastatic melanoma if immunotherapy or targeted therapy are not suitable.**

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

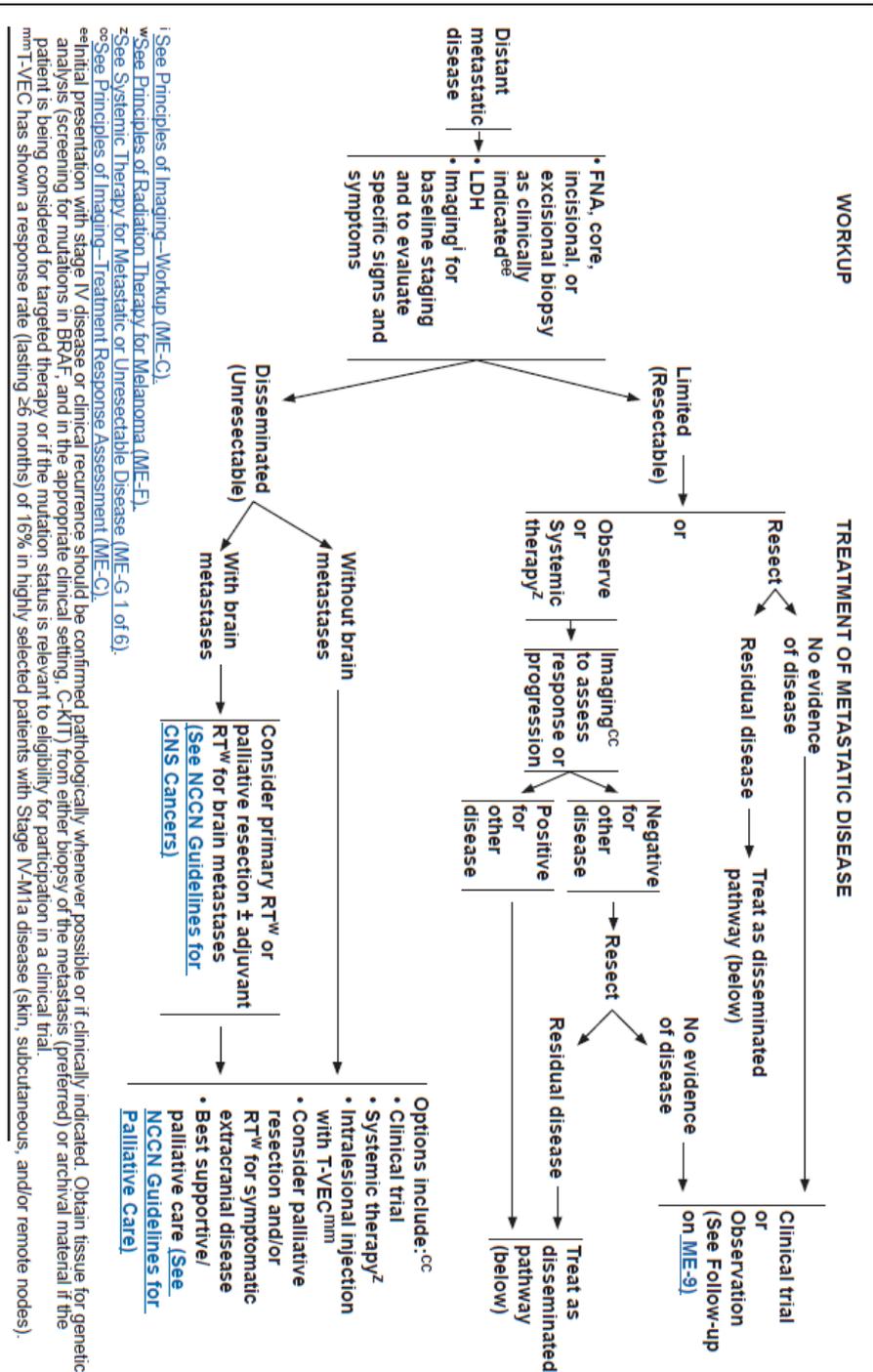
#### **Ipilimumab**

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

#### **Quality of the evidence:**

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

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

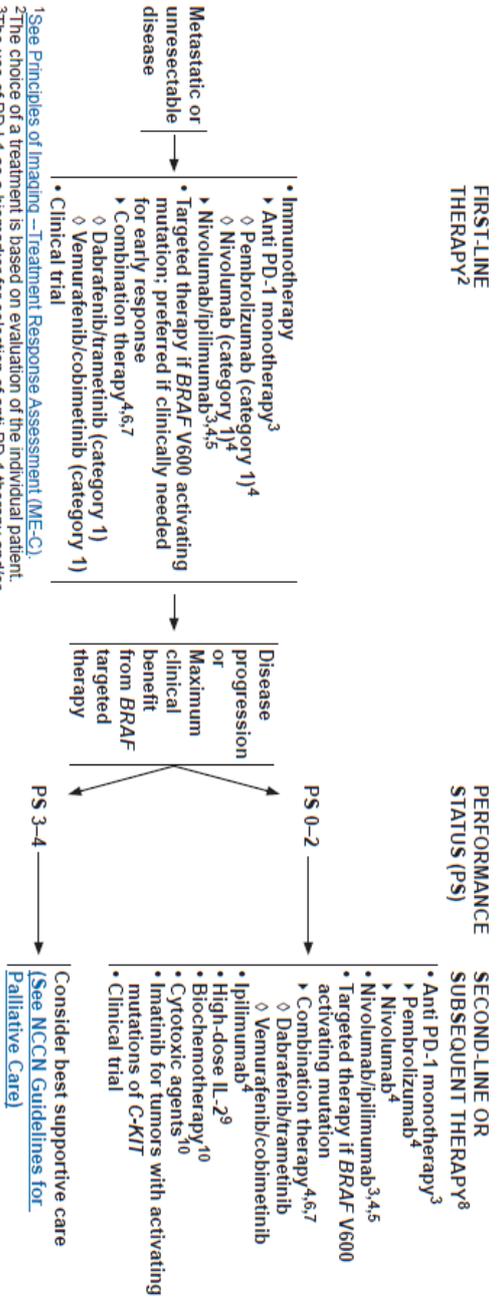


**Principle of radiation therapy for Melanoma:**

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

**Systemic Therapy for metastatic or unresectable disease:**

**SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE<sup>1</sup>**



<sup>1</sup>See Principles of Imaging – Treatment Response Assessment (IME-C).  
<sup>2</sup>The choice of a treatment is based on evaluation of the individual patient.  
<sup>3</sup>The use of PD-L1 as a biomarker for selection of anti-PD-1 therapy and/or nivolumab/ipilimumab combination therapy is an emerging research issue with non-uniform application among the NCCN Member Institutions (category 2B).  
<sup>4</sup>See Management of Toxicities of Immunotherapy and Targeted Therapy (IME-H).  
<sup>5</sup>Nivolumab/ipilimumab combination therapy is associated with improved ORR and PFS compared with single-agent nivolumab or ipilimumab, at the expense of significantly increased toxicity. Compared to single-agent therapy, the impact of nivolumab/ipilimumab combination therapy on overall survival is not known. The phase III trial of nivolumab/ipilimumab versus either nivolumab or ipilimumab monotherapy was conducted in previously untreated patients with unresectable stage III or IV melanoma.  
<sup>6</sup>In previously untreated patients with unresectable Stage IIIC or Stage IV disease, BRAF/MEK inhibitor combination therapy was associated with improved PFS and response rate, and in preliminary reports improved OS, when compared to BRAF inhibitor monotherapy.  
<sup>7</sup>If BRAF/MEK inhibitor combination therapy is contraindicated, BRAF-inhibitor monotherapy with dabrafenib or vemurafenib are recommended options, especially in patients who are not appropriate candidates for checkpoint immunotherapy.  
<sup>8</sup>For patients who experience progression of melanoma during or shortly after first-line therapy, consider second-line agents if not used first line and not of same class. For patients who progressed on single-agent checkpoint immunotherapy, nivolumab/ipilimumab combination therapy is a reasonable treatment option. For patients who experience disease control (CR, PR, or SD) and have no residual toxicity, but subsequently experience disease progression/relapse >3 months after treatment discontinuation, re-induction with the same agent or same class of agents may be considered.  
<sup>9</sup>High-dose IL-2 should not be used for patients with inadequate organ reserve, poor performance status, or untreated or active brain metastases. For patients with small brain metastases and without significant peritumoral edema, IL-2 therapy may be considered (category 2B). Therapy should be restricted to an institution with medical staff experienced in the administration and management of these regimens.  
<sup>10</sup>For a list of cytotoxic regimens and biochemotherapy regimens, see [IME-G.2 of 6].

MS-55-MS-58

### **NCCN Recommendations**

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

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

#### ***First-line Systemic Therapy***

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

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

[...]

### **Second-line or Subsequent Therapy**

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

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

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

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

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

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 31.05.2017

#	Suchfrage
1	melanoma[MeSH]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract]
4	(((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumors*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne*[Title/Abstract] OR Neoplasm Metastasis[MeSH]
8	#6 AND #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
10	((#9) AND ("2012/05/01"[PDAT] : "2017/05/31"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 31.05.2017

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

## Literatur:

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma; Final Clinical Guidance Report [online]. Toronto (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (Pan-Canadian Oncology Drug Review). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab\\_opdivo\\_mm\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_cgr.pdf).
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 5. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_nAWg\\_2013-12-15-D-090\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAWg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_nAWG\\_D-241\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab vom 7. Januar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_2015-07-15-D-176\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab vom 4. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_2015-08-15-D-186\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talimogen laherparepvec vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Talimogen-laherparepvec\\_D-237\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogen-laherparepvec_D-237_BAnz.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) vom 7. April 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2555/2016-04-07\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab-nAWG\\_2013-12-15-D-090-Aufh-Befrist.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2555/2016-04-07_AM-RL-XII_Ipilimumab-nAWG_2013-12-15-D-090-Aufh-Befrist.pdf).

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

17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Talimogen laherparepvec (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Auftrag A16-37 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 431). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-37\\_Talimogen-laherparepvec\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-37_Talimogen-laherparepvec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
18. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Vers. 2.0 [online]. Registernr. 032-024OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 07.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Melanom\\_Langversion\\_2.0\\_OL\\_04082016.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf).
19. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Melanoma [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 02.06.2017]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology; Band Version 1.2017). URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf).
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 07.2014. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 319). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602434841541>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 07.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE guideline; Band 14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853>.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma [online]. London (GBR): NICE; 02.2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 384). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693>.
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma [online]. 07.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 400). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/resources/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-for-treating-advanced-melanoma-82604536041157>.
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab [online]. London (GBR): NICE; 11.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 366). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-82602732133573>.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab [online]. London (GBR): NICE; 10.2015. [Zugriff: 02.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 357). URL:

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

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

### 3. Nachgereichte Unterlagen nach mündlicher Anhörung\_BMS

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

Datum	12. November 2018
	<p>Nivolumab/Opdivo® im Anwendungsgebiet E des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-370) IQWiG-Berichte – Nr. 665, Dossierbewertung, A18-40, Version 1.0, 13.09.2018</p> <p>Ipilimumab/Yervoy® im Anwendungsgebiet D des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Nivolumab (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-372) IQWiG-Berichte – Nr. 671, Dossierbewertung, A18-44, Version 1.0, 27.09.2018</p>
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 allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mündliche Anhörung, Diskussion über zeitabhängiges Cox-Modell	<p>In der mündlichen Anhörung wurde zur Bewertung des zeitabhängigen Cox-Modells diskutiert, ob bei Betrachtung des Abschnitts nach 12,5 Monaten die Patientengruppen noch ausreichend homogen sind, obwohl die Randomisierung formal nicht mehr erhalten ist.</p> <p>B-MS hat die Patientencharakteristika der Patienten, die in den zweiten Abschnitt der Analyse nach 12,5 Monaten eingingen, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation untersucht (Tabelle 2, Tabelle 3).</p> <p>Es zeigt sich, dass die in beiden Armen gleichmäßig aufgetretenen Todesfälle in den ersten 12,5 Monaten bei sehr ähnlichen Patienten aufgetreten sind. Die Population, die in die Analyse ab 12,5 Monaten eingeht, ist daher sowohl zur gesamten Population als auch zwischen den Armen homogen.</p> <p>Die Betrachtung des Zeitabschnitts nach 12,5 Monaten bricht somit nur formal die Randomisierung, es gibt aber keine Verzerrung der Ergebnisse. Die in der Tabelle 1 dargestellten signifikanten Ergebnisse nach 12,5 Monaten basieren somit auf dem Therapieeffekt der Kombinationstherapie.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<p><i>Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 – zeitabhängiges Cox-Modell</i></p> <table border="1" data-bbox="376 600 1220 1114"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 600 719 788" rowspan="2">48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018</th> <th colspan="2" data-bbox="719 600 1220 647">Nivo+Ipi vs. Nivo</th> </tr> <tr> <th data-bbox="719 647 972 788">HR ≤ 12,5 Monate<sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)</th> <th data-bbox="972 647 1220 788">HR &gt; 12,5 Monate<sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 788 719 868"><b>Gesamtpopulation</b></td> <td data-bbox="719 788 972 868">1,081 (0,797; 1,468)</td> <td data-bbox="972 788 1220 868">0,646 (0,466; 0,895)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 868 719 975"><b>BRAFwt-Teilpopulation</b></td> <td data-bbox="719 868 972 975">1,124 (0,791; 1,597) (0,868; 1,455)</td> <td data-bbox="972 868 1220 975">0,656 (0,442; 0,974) (0,491; 0,877)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="376 975 1220 1114">HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab (2) Stratifiziertes zeitabhängiges Cox-Modell zusammengesetzt aus Behandlung und Behandlung nach Zeitinteraktion.</p>	48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi vs. Nivo		HR ≤ 12,5 Monate <sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)	HR > 12,5 Monate <sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)	<b>Gesamtpopulation</b>	1,081 (0,797; 1,468)	0,646 (0,466; 0,895)	<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>	1,124 (0,791; 1,597) (0,868; 1,455)	0,656 (0,442; 0,974) (0,491; 0,877)	
48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi vs. Nivo												
	HR ≤ 12,5 Monate <sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)	HR > 12,5 Monate <sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)											
<b>Gesamtpopulation</b>	1,081 (0,797; 1,468)	0,646 (0,466; 0,895)											
<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>	1,124 (0,791; 1,597) (0,868; 1,455)	0,656 (0,442; 0,974) (0,491; 0,877)											
Unerwünschte Ereignisse vom Grad 5, Modul 4, Anhang 4G [1]	In der mündlichen Anhörung am 5.11.2108 und auch in der nun veröffentlichten Stellungnahme der AkdÄ wurden die Todesfälle, die in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen dokumentiert sind, diskutiert.												

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Todesfälle, die von der AkdÄ zitiert wurden, stammen aus einer Tabelle nach SOC/PT im Appendix des Modul 4 der Nutzendossiers zu Nivolumab und Ipilimumab, die nicht von den Termen des Progresses der Grunderkrankung bereinigt wurden.</p> <p>Es gab insgesamt 17 Ereignisse vom Grad 5 in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe und 5 Ereignisse in der Nivolumab-Gruppe bei der Gesamtpopulation. In der BRAFwt-Teilpopulation waren es 12 und 5 Ereignisse respektive. Die AkdÄ, die nur die BRAFwt-Ergebnisse zitieren wollte, hat fälschlicherweise die Zahlen der Gesamtpopulation in ihrer Stellungnahme aufgeführt; zudem bezieht sie sich bei den Angaben zum OS fälschlicherweise auf den 3-Jahres-Datenschnitt.</p> <p>Diese in den unerwünschten Ereignissen dokumentierten Grad 5-Ereignisse waren überwiegend nicht therapieassoziiert, sondern dem Progress der Grunderkrankung oder anderen Ereignissen zuzuordnen. Es gab insgesamt nur zwei Todesfälle im Nivolumab+Ipilimumab- und einen Fall im Nivolumab-Arm, die therapieassoziiert waren (Tabelle 4).</p> <p>Im Einzelnen handelt es sich bei den beiden therapieassoziierten Todesfällen im Kombinationsarm um:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Kardiomyopathie</u>: "A 72-year-old man with a history of heart disease died on day 589 (433 days after receipt of the last dose) owing to cardiac insufficiency and auto-</li> </ol>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>immune myocarditis, approximately 2 months after receiving a single dose of anti-PD-1 therapy outside the context of the trial.”</p> <p>2) <u>Lebernekrose</u>: “...a 69-year-old woman died on day 735 (234 days after receipt of the last dose) owing to liver necrosis, after she had grade 3 elevations in liver-enzyme levels.”</p> <p>Beim therapieassoziierten Todesfall unter der Nivolumab-Monotherapie handelt es sich um einen Patienten mit einer Grad 5-Neutropenie [1-3].</p> <p>Die Darstellung der AkdÄ ist aus Sicht von BMS daher missverständlich.</p> <p>Im Dossier wurden SOC/PT-Tabellen gezeigt, in denen schwerwiegende Ereignisse mit einer Häufigkeit von &gt; 1 % der Patienten gezeigt wurden. B-MS ergänzt diese Tabellen nun mit einer Tabelle, die alle als SUE vom Grad 5 dokumentierten Ereignisse mit SOC und PT zeigt (Tabelle 5).</p> <p>Die allermeisten der Todesfälle sind auf den Progress der Grunderkrankung zurückzuführen. Weitere Todesursachen waren plötzlicher Herztod, plötzlicher Tod, Pneumonie, Lungenembolie, Atemstillstand und Hirnblutung im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich, Tod und Atemstillstand im Nivolumab-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arm, die alle vom Arzt als nicht therapieassoziiert beschrieben wurden.</p> <p>Zusätzlich reicht B-MS die Dokumentation aller Todesfälle zum 36-Monats-Datenschnitt ein, die, analog zur erweiterten Dokumentation der unerwünschten Ereignisse, innerhalb von 100 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation aufgetreten sind [4]. Dieses Listing ist die Grundlage der primären OS-Analyse der Studie und unterliegt deshalb den höchsten Qualitätsstandards beim Cleanen der Daten. Hier fließen jegliche Informationen über die Todesursache aus den verschiedenen Datenquellen der Studie ein, auch aus der UE-Datenbank, und der Todesgrund wird bei Unklarheiten durch intensive Rückfragen beim Prüfarzt geklärt. Diese Dokumentation zeigt konsistent zur SOC/PT-Tabelle, dass auch bei Betrachtung der längeren Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen die Haupttodesursache die zugrundeliegende Erkrankung darstellt, und dass die in den SUE-Tabellen berichteten Ereignisse vom Grad 5 nicht therapieassoziiert sind, sondern aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung aufgetreten sind.</p>	

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

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Gesamtpopulation – RCT CA209-067

Studie CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	Alle Patienten		Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 12,5 Monate	
	Nivo+Ipi N = 314	Nivo N = 316	Nivo+Ipi N = 224	Nivo N = 231
<b>Populationscharakteristika</b>				
<b>Alter [Jahre]</b>				
Mittelwert	59,3	58,7	59,5	58,2
Median	61,0	60,0	60,5	60,0
Min; Max	18; 88	25; 90	18; 88	25; 86
SD	13,86	13,92	13,21	13,15
<b>Altersgruppe [n (%)]</b>				
< 65	185 (58,9)	198 (62,7)	134 (59,8)	148 (64,1)
≥ 65 – < 75	94 (29,9)	79 (25,0)	67 (29,9)	61 (26,4)
≥ 75	35 (11,1)	39 (12,3)	23 (10,3)	22 (9,5)
<b>Geschlecht [n (%)]</b>				
männlich	206 (65,6)	202 (63,9)	155 (69,2)	150 (64,9)
weiblich	108 (34,4)	114 (36,1)	69 (30,8)	81 (35,1)
<b>Ethnie [n (%)]</b>				
weiß	310 (98,7)	308 (97,5)	221 (98,7)	226 (97,8)
afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,9)	1 (0,4)
amerik. Indianer/ Alaska	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)
andere	2 (0,6)	4 (1,3)	1 (0,4)	4 (1,7)
nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Region [n (%)]</b>				
West-Europa & Kanada	177 (56,4) [EU]	170 (53,8) [EU]	121 (54,0) [EU]	116 (50,2) [EU]
Rest der Welt	33 (10,5)	40 (12,7)	19 (8,5)	30 (13,0)
USA	64 (20,4)	68 (21,5)	54 (24,1)	51 (22,1)
Australien	40 (12,7)	38 (12,0)	30 (13,4)	34 (14,7)
<b>Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF [n (%)]</b>				
M0	12 (3,8)	21 (6,6)	10 (4,5)	15 (6,5)
M1a	46 (14,6)	46 (14,6)	41 (18,3)	38 (16,5)
M1b	71 (22,6)	64 (20,3)	57 (25,4)	55 (23,8)
M1c	185 (58,9)	185 (58,5)	116 (51,8)	123 (53,2)
<b>BRAF-Status [n (%)]<sup>(1)</sup></b>				
BRAF-V600-mutiert	102 (32,5)	98 (31,0)	82 (36,6)	75 (32,5)
BRAF-V600-wildtyp	212 (67,5)	218 (69,0)	142 (63,4)	156 (67,5)
<b>PD-L1-Status I [n (%)]</b>				
< 1 %	123 (39,2)	117 (37,0)	82 (36,6)	73 (31,6)
≥ 1 %	155 (49,4)	171 (54,1)	115 (51,3)	140 (60,1)

<b>Studie CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)</b>	<b>Alle Patienten</b>		<b>Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 12,5 Monate</b>	
<b>Populationscharakteristika</b>	<b>Nivo+Ipi N = 314</b>	<b>Nivo N = 316</b>	<b>Nivo+Ipi N = 224</b>	<b>Nivo N = 231</b>
<b>PD-L1-Status II [n (%)]</b>				
< 5 %	210 (66,9)	208 (65,8)	145 (64,7)	144 (62,3)
≥ 5 %	68 (21,7)	80 (25,3)	52 (23,2)	69 (29,9)
<b>PD-L1-Status III [n (%)]</b>				
< 10 %	232 (73,9)	229 (72,5)	159 (71,0)	161 (69,7)
≥ 10 %	46 (14,6)	59 (18,7)	38 (17,0)	52 (22,5)
<b>Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn [n (%)]</b>				
≤ ULN	199 (63,4)	196 (62,0)	164 (73,2)	162 (70,1)
> ULN	114 (36,3)	112 (35,4)	59 (26,3)	65 (28,1)
≤ 2 * ULN	276 (87,9)	271 (85,8)	211 (94,2)	214 (92,6)
> 2 * ULN	37 (11,8)	37 (11,7)	12 (5,4)	13 (5,6)
nicht berichtet	1 (0,3)	8 (2,5)	1 (0,4)	4 (1,7)
<b>Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte [n (%)]</b>				
ja	11 (3,5)	8 (2,5)	8 (3,6)	6 (2,6)
nein	303 (96,5)	308 (97,5)	216 (96,4)	225 (97,4)
<b>ECOG Performance Status [n (%)]</b>				
0	230 (73,2)	238 (75,3)	176 (78,6)	187 (81,0)
1	83 (26,4)	77 (24,4)	47 (21,0)	44 (19,0)
2	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht berichtet	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn [n (%)]</b>				
III	17 (5,4)	25 (7,9)	15 (6,7)	20 (8,7)
IV	297 (94,6)	291 (92,1)	209 (93,3)	211 (91,3)
<b>Vorherige neoadjuvante Therapie [n (%)]</b>				
ja	3 (1,0)	1 (0,3)	3 (1,3)	1 (0,4)
nein	311 (99,0)	315 (99,7)	221 (98,7)	230 (99,6)
<b>Vorherige adjuvante Therapie [n (%)]</b>				
ja	68 (21,7)	73 (23,1)	53 (23,7)	55 (23,8)
nein	246 (78,3)	243 (76,9)	171 (76,3)	176 (76,2)
<b>Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie bis zur Randomisierung [n (%)]<sup>(2)</sup></b>				
< 6 Monate	25 (36,8)	21 (28,8)	20 (37,7)	12 (21,8)
≥ 6 Monate	43 (63,2)	51 (69,9)	33 (62,3)	43 (78,2)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	Alle Patienten		Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 12,5 Monate	
	Nivo+Ipi N = 314	Nivo N = 316	Nivo+Ipi N = 224	Nivo N = 231
<b>Populationscharakteristika</b>				
<b>Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) [n (%)]</b>				
ja	307 (97,8)	312 (98,7)	219 (97,8)	228 (98,7)
nein	7 (2,2)	4 (1,3)	5 (2,2)	3 (1,3)
<b>Vorherige Radiotherapie [n (%)]</b>				
ja	73 (23,2)	79 (25,0)	50 (22,3)	56 (24,2)
nein	241 (76,8)	237 (75,0)	174 (77,7)	175 (75,8)

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Ipi = Ipilimumab; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; MEK = mitogen-activated protein-kinase-Kinase (synonym MAPKK); Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = Standardabweichung; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); 2 \* ULN = 2-facher ULN

(1) BRAF-Status laut IVRS.  
(2) Nur Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie berücksichtigt. Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – BRAFwt-Teilpopulation – RCT CA209-067

Studie CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	BRAFwt-Teilpopulation		Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 12,5 Monate – BRAFwt-Teilpopulation	
	Nivo+Ipi N = 213	Nivo N = 216	Nivo+Ipi N = 143	Nivo N = 155
<b>Populationscharakteristika</b>				
<b>Alter [Jahre]</b>				
Mittelwert	61,1	61,5	61,9	60,7
Median	63,0	63,0	63,0	62,0
Min; Max	22; 88	27; 90	22; 88	27; 86
SD	13,65	12,99	12,44	12,60
<b>Altersgruppe [n (%)]</b>				
< 65	112 (52,6)	120 (55,6)	75 (52,4)	89 (57,4)
≥ 65 – < 75	69 (32,4)	64 (29,6)	48 (33,6)	47 (30,3)
≥ 75	32 (15,0)	32 (14,8)	20 (14,0)	19 (12,3)
<b>Geschlecht [n (%)]</b>				
männlich	143 (67,1)	140 (64,8)	102 (71,3)	105 (67,7)
weiblich	70 (32,9)	76 (35,2)	41 (28,7)	50 (32,3)

Studie CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	BRAFwt-Teilpopulation		Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 12,5 Monate – BRAFwt-Teilpopulation	
	Nivo+Ipi N = 213	Nivo N = 216	Nivo+Ipi N = 143	Nivo N = 155
<b>Populationscharakteristika</b>				
<b>Ethnie [n (%)]</b>				
weiß	211 (99,1)	210 (97,2)	142 (99,3)	151 (97,4)
afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,6)
amerik. Indianer/ Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	2 (0,9)	3 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,9)
nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Region [n (%)]</b>				
West-Europa & Kanada	122 (57,3) [EU]	107 (49,5) [EU]	76 (53,1) [EU]	69 (44,5) [EU]
Rest der Welt	21 (9,9)	27 (12,5)	11 (7,7)	20 (12,9)
USA	40 (18,8)	52 (24,1)	32 (22,4)	39 (25,2)
Australien	30 (14,1)	30 (13,9)	24 (16,8)	27 (17,4)
<b>Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF [n (%)]</b>				
M0	7 (3,3)	17 (7,9)	5 (3,5)	12 (7,7)
M1a	22 (10,3)	21 (9,7)	19 (13,3)	17 (11,0)
M1b	57 (26,8)	51 (23,6)	46 (32,2)	44 (28,4)
M1c	127 (59,6)	127 (58,8)	73 (51,0)	82 (52,9)
<b>BRAF-Status [n (%)]<sup>(1)</sup></b>				
BRAF-V600-mutiert	3 (1,4)	2 (0,9)	2 (1,4)	2 (1,3)
BRAF-V600-wildtyp	210 (98,6)	214 (99,1)	141 (98,6)	153 (98,7)
<b>PD-L1-Status I [n (%)]</b>				
< 1 %	87 (40,8)	85 (39,4)	55 (38,5)	51 (32,9)
≥ 1 %	101 (47,4)	115 (53,2)	71 (49,7)	95 (61,3)
<b>PD-L1-Status II [n (%)]</b>				
< 5 %	144 (67,6)	140 (64,8)	94 (65,7)	93 (60,0)
≥ 5 %	44 (20,7)	60 (27,8)	32 (22,4)	53 (34,2)
<b>PD-L1-Status III [n (%)]</b>				
< 10 %	157 (73,7)	154 (71,3)	100 (69,9)	105 (67,7)
≥ 10 %	31 (14,6)	46 (21,3)	26 (18,2)	41 (26,5)
<b>Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn [n (%)]</b>				
≤ ULN	130 (61,0)	132 (61,1)	104 (72,7)	112 (72,3)
> ULN	82 (38,5)	79 (36,6)	38 (26,6)	41 (26,5)
≤ 2 * ULN	184 (86,4)	183 (84,7)	135 (94,4)	144 (92,9)
> 2 * ULN	28 (13,1)	28 (13,0)	7 (4,9)	9 (5,8)
nicht berichtet	1 (0,5)	5 (2,3)	1 (0,7)	2 (1,3)

<b>Studie CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)</b>	<b>BRAFwt-Teilpopulation</b>		<b>Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt 12,5 Monate – BRAFwt-Teilpopulation</b>	
<b>Populationscharakteristika</b>	<b>Nivo+Ipi N = 213</b>	<b>Nivo N = 216</b>	<b>Nivo+Ipi N = 143</b>	<b>Nivo N = 155</b>
<b>Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte [n (%)]</b>				
ja	9 (4,2)	6 (2,8)	7 (4,9)	4 (2,6)
nein	204 (95,8)	210 (97,2)	136 (95,1)	151 (97,4)
<b>ECOG Performance Status [n (%)]</b>				
0	151 (70,9)	154 (71,3)	109 (76,2)	123 (79,4)
1	61 (28,6)	61 (28,2)	33 (23,1)	32 (20,6)
2	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht berichtet	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
<b>Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn [n (%)]</b>				
III	10 (4,7)	21 (9,7)	8 (5,6)	17 (11,0)
IV	203 (95,3)	195 (90,3)	135 (94,4)	138 (89,0)
<b>Vorherige neoadjuvante Therapie [n (%)]</b>				
ja	2 (0,9)	1 (0,5)	2 (1,4)	1 (0,6)
nein	211 (99,1)	215 (99,5)	141 (98,6)	154 (99,4)
<b>Vorherige adjuvante Therapie [n (%)]</b>				
ja	48 (22,5)	48 (22,2)	35 (24,5)	35 (22,6)
nein	165 (77,5)	168 (77,8)	108 (75,5)	120 (77,4)
<b>Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie bis zur Randomisierung [n (%)]<sup>(2)</sup></b>				
< 6 Monate	16 (33,3)	11 (22,9)	11 (31,4)	5 (14,3)
≥ 6 Monate	32 (66,7)	36 (75,0)	24 (68,6)	30 (85,7)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) [n (%)]</b>				
ja	207 (97,2)	212 (98,1)	139 (97,2)	152 (98,1)
nein	6 (2,8)	4 (1,9)	4 (2,8)	3 (1,9)
<b>Vorherige Radiotherapie [n (%)]</b>				
ja	53 (24,9)	62 (28,7)	33 (23,1)	45 (29,0)
nein	160 (75,1)	154 (71,3)	110 (76,9)	110 (71,0)
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Ipi = Ipilimumab; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; MEK = mitogen-activated protein-kinase-Kinase (synonym MAPKK); Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = Standardabweichung; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(3) BRAF-Status laut IVRS.</p> <p>(4) Nur Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie berücksichtigt. Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie.</p>				

Tabelle 13: Todesfälle in CA209-067 – alle behandelten Patienten

Protocol: CA209067

Page 1 of 1

Death Summary  
All Treated Subjects

	Nivolumab N = 313	Nivolumab + Ipilimumab N = 313	Ipilimumab N = 311	Total N = 937
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	167 ( 53.4)	146 ( 46.6)	216 ( 69.5)	529 ( 56.5)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)				
DISEASE	145 ( 46.3)	123 ( 39.3)	197 ( 63.3)	465 ( 49.6)
STUDY DRUG TOXICITY	1 ( 0.3)	2 ( 0.6)	1 ( 0.3)	4 ( 0.4)
UNKNOWN	7 ( 2.2)	4 ( 1.3)	4 ( 1.3)	15 ( 1.6)
OTHER	14 ( 4.5)	17 ( 5.4)	14 ( 4.5)	45 ( 4.8)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	14 ( 4.5)	23 ( 7.3)	20 ( 6.4)	57 ( 6.1)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)				
DISEASE	9 ( 2.9)	11 ( 3.5)	17 ( 5.5)	37 ( 3.9)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0	0
UNKNOWN	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0	2 ( 0.2)
OTHER	4 ( 1.3)	11 ( 3.5)	3 ( 1.0)	18 ( 1.9)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	52 ( 16.6)	48 ( 15.3)	59 ( 19.0)	159 ( 17.0)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)				
DISEASE	41 ( 13.1)	32 ( 10.2)	49 ( 15.8)	122 ( 13.0)
STUDY DRUG TOXICITY	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	2 ( 0.2)
UNKNOWN	3 ( 1.0)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	5 ( 0.5)
OTHER	7 ( 2.2)	15 ( 4.8)	8 ( 2.6)	30 ( 3.2)

Program Source: /projects/bms217228/stats/4yros/prog/tables/rt-dt-sas.sas

24MAY2018:10:10:19

Tabelle 14: Unerwünschte Ereignisse vom Grad 5 nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation)

SUE Grad 5 bis 30 Tage nach Behandlungsende	Gesamtpopulation		BRAFwt-Teilpopulation	
	Nivo+Ipi N = 313 Patienten mit Ereignis n (%)	Nivo N = 313 Patienten mit Ereignis n (%)	Nivo+Ipi N = 212 Patienten mit Ereignis n (%)	Nivo N = 215 Patienten mit Ereignis n (%)
SOC PT <sup>(1)</sup>				
Patienten mit Ereignis	17 (5,4)	5 (1,6)	12 (5,7)	4 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,9)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)
Obere gastrointestinale Blutung	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,0)	1 (0,3)	3 (1,4)	1 (0,5)
Tod	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)
Plötzlicher Herztod	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Plötzlicher Tod	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,3)	1 (0,3)	2 (0,9)	0 (0,0)
Lungenembolie	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Atemstillstand	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (2,6)	2 (0,6)	5 (2,4)	1 (0,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	8 (2,6)	2 (0,6)	5 (2,4)	1 (0,5)
Störungen des Nervensystems	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Hirnblutung	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)

## Literaturverzeichnis

1. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. (2018): Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*;
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. (2015): Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*; 373(1):23-34.
3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. (2017): Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*; 377(14):1345-56.
4. Bristol-Myers S (2018): Appendix 2 zur schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-370; IQWiG-Berichte – Nr. 665, Dossierbewertung, A18-40, Version 1.0, 13.09.2018): Listing der Todesfälle.