



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

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

Ipilimumab

Vom 20. Dezember 2018

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	22
4. Verfahrensablauf .....	22
5. Beschluss .....	24
6. Anhang .....	39
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	39
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>45</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	45
2. Bewertungsentscheidung.....	45
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	45
2.2 Nutzenbewertung .....	45
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	45
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	45
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	45
2.2.4 Therapiekosten .....	45
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....</b>	<b>46</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	47
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	51
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	52
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	52
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	53
5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	53
5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	100

5.3	Stellungnahme der medac GmbH.....	106
5.4	Stellungnahme des Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	111
5.5	Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH.....	120
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.....	123
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>132</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	132
2.	nachgereichte Unterlagen nach mündlicher Anhörung_BMS .....	162
3.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	177

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

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

Am 31. Mai 2018 hat Ipilimumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten. Ipilimumab ist nun auch in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Juni 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ipilimumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 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 Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA

die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ipilimumab nicht abgestellt.

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

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

### **2.2 Neues Anwendungsgebiet von Ipilimumab (Yervoy®) gemäß Fachinformation**

YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen 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).

#### **2.2.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

1a) *Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Mutation*

- Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib
- oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

1b) *Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Wildtyp*

- Pembrolizumab
- oder
- Nivolumab

2) *Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen*

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin).

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

---

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

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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet (fortgeschrittenes Melanom) Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Ipilimumab und Nivolumab jeweils als Monotherapien, Lomustin, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Dacarbazin Cobimetinib, Dabrafenib, Trametinib, Vemurafenib, Binimetinib und Encorafenib.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt zur Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht.

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

Die Strahlentherapie wurde daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Einsatz 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:

- Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012
- Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Dabrafenib: Beschluss vom 17. März 2016
- Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016
- Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 7. April 2016
- Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016
- Dabrafenib: Beschluss vom 16. Juni 2016
- Nivolumab: Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 15. Dezember 2016

- Nivolumab (Melanom, in Kombination mit Ipilimumab, Neubewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 7. Dezember 2017
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016

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.

1a) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Mutation

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen als Monotherapien die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib zur Verfügung, sowie der MEK-Inhibitor Trametinib. Des Weiteren stehen folgende Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren ebenfalls zur Verfügung: Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib, Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, sowie Encorafenib in Kombination mit Binimetinib.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden alle Therapieoptionen bis auf die Kombination von Encorafenib und Binimetinib bewertet.

In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 3. April 2014).

Gegenüber Vemurafenib zeigte sowohl die Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib (Beschluss vom 2. Juni 2016) als auch die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib (Beschluss vom 17. März 2016) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die zusätzliche Gabe eines MEK-Inhibitors führte insbesondere zu einer Verlängerung der Überlebensdauer. Für eine Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor Trametinib konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 17. März 2016).

Ein Zusatznutzen von Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist bisher nicht durch Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine direkt vergleichende Evidenz vorgelegt, die einen Vorteil dieser Wirkstoffe gegenüber einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor zeigt.

Die beiden Wirkstoffe Binimetinib und Encorafenib wurden erst vor kurzem zugelassen, die Nutzenbewertung ist noch ausstehend. Die beiden Substanzen kommen derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

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.

1b) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Wildtyp

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.

2) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen

Nach der vorliegenden Evidenz für vorbehandelte Patienten, einschließlich der entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA, lässt sich für diese Patientenpopulation keine Standardtherapie bestimmen, die regelhaft anderen Therapieoptionen vorzuziehen wäre. Die Therapie erfolgt patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes, hier insbesondere in Abhängigkeit von der Vortherapie. Der Zulassungsstatus der Arzneimittel ist dabei zu berücksichtigen.

Von einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes können unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib, Vemurafenib)

und MEK-Inhibitoren (Cobimetinib, Trametinib), sowie auch Immuncheckpoint-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab) umfasst sein. Die Evidenz zu den zugelassenen Chemotherapien Dacarbazin und Lomustin hingegen ist limitiert und ihr Stellenwert in der Versorgung mittlerweile derart gering, dass diese keine zweckmäßigen Vergleichstherapien mehr darstellen. Hinsichtlich der Evidenzgrundlage, unter Berücksichtigung des nicht belegten Zusatznutzens (Beschluss vom 15. Dezember 2016) und dem Stellenwert in der Versorgung, gilt dies auch für Talimogen laherparepvec.

Das Nutzenbewertungsverfahren für die Kombination von Encorafenib und Binimetinib ist zum Zeitpunkt der vorliegenden Beschlussfassung noch nicht abgeschlossen; der therapeutische Stellenwert der Kombination ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

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

## **2.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

### **1a) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Mutation**

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist der Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine direktvergleichende Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Der vorgelegte matching-adjustierte indirekte Vergleich ist allein aufgrund der unvollständig dargelegten und unsystematischen Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht heranzuziehen. Des Weiteren wurde für keinen der berichteten Endpunkte ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt, der ein Ausmaß erreicht, mit dem trotz der methodischen Limitationen eine Bewertung des Zusatznutzens möglich gewesen wäre.

### **1b) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Wildtyp**

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, dreiarmligen 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 Ipilimumab/Nivolumab-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 Ipilimumab/Nivolumab-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 Ipilimumab/Nivolumab-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 5. 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. Zu der genannten Studie liegen nur Zusatzanalysen zu den Teilen drei und vier vor, jedoch kein Studienbericht.

In die Studie CA209-038 wurden Patientinnen und Patienten ( $\geq 16$  Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, mit bekanntem BRAF-V600-Status sowie einem ECOG-PS von null oder eins eingeschlossen. Eingeschlossene Patientinnen und 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 Ipilimumab/Nivolumab-Arm und 12 in den Nivolumab-Arm im Verhältnis 2:1 randomisiert. Für

---

<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

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 Ipilimumab/Nivolumab-Arm erhielten in Studienteil 3 5 von 13 (38 %) der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab 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 Ipilimumab/Nivolumab-Arm 213 Patienten und im Nivolumab-Arm 216 Patienten. Bei Studie CA209-038 im Ipilimumab/Nivolumab-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. 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.

## 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab.

#### *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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (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 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Nivolumab (HR: 2,95 [2,28; 3,81]; p: k. A.). Unter Nivolumab allein trat ein SUE in der Studie CA209-067 im Median 19,4 Monate später auf als unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab.

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

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab.

#### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab 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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Nivolumab in der Endpunktekategorie Nebenwirkungen festzustellen.

#### Gesamtbewertung

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 Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab 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-wt- 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) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen

Für vorbehandelte Patienten ist der Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

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

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

Die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom bezieht sich auf die Bestimmung der Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Pembrolizumab (Melanom) vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. November 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_de-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_de-0.pdf)

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

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

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

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

Eine Therapie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Nivolumab (initiale Behandlung)	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Nivolumab (Folgebehandlung)	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der Initialbehandlung)	20	1	20
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der Initialbehandlung)	10	1	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation 1 a)				
Vemurafenib +	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Cobimetinib	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Dabrafenib +	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
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
Patientenpopulation 2				
Dabrafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Dabrafenib +	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Vemurafenib +	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Cobimetinib	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273

### 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 / Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ipilimumab	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	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 40 mg	4	8 DFL à 40 mg
Nivolumab	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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Patientenpopulation 1 a)</b>					
Vemurafenib +	960 mg	1920 mg	8 x 240 mg	365	2920 TAB à 240 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 FTA à 20 mg
Dabrafenib +	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 HKP à 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 FTA à 2 mg
Patientenpopulation 1 b)					
Nivolumab	240 mg	240 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 DFL à 40 mg 52 DFL à 100 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	2 x 40 mg 4 x 100 mg	13	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
Patientenpopulation 2					
Dabrafenib	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 HKP à 75 mg
Dabrafenib +	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 HKP à 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 TAB x 2 mg
Ipilimumab	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	240 mg	240 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 DFL à 40 mg 52 DFL à 100 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	2 x 40 mg 4 x 100 mg	13	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
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 DFL à 100 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 FTA à 2 mg
Vemurafenib	960 mg	1920 mg	8 x 240 mg	365	2920 TAB à 240 mg
Vemurafenib +	960 mg	1920 mg	8 x 240 mg	365	2920 TAB à 240 mg
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 FTA à 20 mg

Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; ILO = Infusionslösung; TAB = Tabletten

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ipilimumab 50 mg	1 DFL	3.957,73 €	1,77 €	222,75 €	3.733,21 €
Ipilimumab 200 mg	1 DFL	15.658,95 €	1,77 €	891,01 €	14.766,17 €
Nivolumab 40 mg	1 DFL	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Nivolumab 100 mg	1 DFL	1.291,17 €	1,77 €	70,88 €	1.218,52 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cobimetinib	63 FTA	5.817,52 €	1,77 €	328,97 €	5.486,78 €
Dabrafenib	120 HKP	6.185,82 €	1,77 €	350,00 €	5.834,05 €
Ipilimumab 200 mg	1 DFL	15.658,95 €	1,77 €	891,01 €	14.766,17 €
Ipilimumab 50 mg	1 DFL	3.957,73 €	1,77 €	222,75 €	3.733,21 €
Nivolumab 100 mg	1 DFL	1.291,17 €	1,77 €	70,88 €	1.218,52 €
Nivolumab 40 mg	1 DFL	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Pembrolizumab 100 mg	1 DFL	3.234,94 €	1,77 €	181,48 €	3.051,69 €
Trametinib	30 TAB	4.631,63 €	1,77 €	261,24 €	4.368,62 €
Vemurafenib	56 TAB	1.492,33 €	1,77 €	82,02 €	1.408,54 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; ILO = Infusionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 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 regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) und Zulassung durch die Europäische Kommission am 31. Mai 2018 fand eine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA statt.

Am 28. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ipilimumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. 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 Ipilimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
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



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. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab gemäß dem Beschluss vom 02. August 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Ipilimumab**

Beschluss vom: 20. Dezember 2018  
In Kraft getreten am: 20. Dezember 2018  
BAnz AT 02.01.2019 B1

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Mai 2018):**

YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen 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).

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

1a) *Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Mutation*

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib
- oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) *Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Wildtyp*

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Pembrolizumab
- oder
- Nivolumab

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

2) *Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen*

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin).

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:

#### 1a) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Mutation

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### 1b) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Wildtyp

Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038 (Teil 3 und 4)<sup>a</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Ipilimumab plus Nivolumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz
	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 (OS)					
<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

Endpunkt	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 CA209-038</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.
<i>Gesamt</i>					
					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	216	38,7 [35,6; n. e.]	1,30 [0,92; 1,83]; 0,137

Endpunkt	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
		[27,1; n. b.] 68 (31,9)		64 (29,6)	
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
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					
Gesundheitszustand					
<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>					
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)					

Endpunkt	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, 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					

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab plus Ipilimumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)					
<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)	-
SUE					
<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
<i>Gesamt</i>					
					2,95 [2,28; 3,81]; k. A.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)					
<i>Studie CA209-067</i>					

Endpunkt	Interventionsgruppe Nivolumab plus Ipilimumab		Kontrollgruppe Nivolumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz
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
<i>Gesamt</i>					
					2,37 [1,88; 2,99]; k. A.
Therapieabbruch wegen UE					
<i>Studie CA209-067</i>					
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 (gegebenenfalls 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 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)
<b>Verweise:</b> a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A18-44), sofern nicht anders indiziert b: Daten aus: Dossier zu Ipilimumab Modul 4E vom 27. Juni 2018				
<b>Verwendete Abkürzungen:</b>				

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

2) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

1a) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Mutation

ca. 230 bis 690 Patienten

1b) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Wildtyp

ca. 270 bis 810 Patienten

2) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen

ca. 2 000 bis 3 000 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. November 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_de-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_de-0.pdf)

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

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

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

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

1a) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Mutation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab	73.997,52 €
Nivolumab <sup>6</sup>	62.543,12 €
Gesamt	136.540,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vemurafenib	73.445,30 €
Cobimetinib	71.328,14 €
Gesamt	144.773,44 €
Dabrafenib	70.980,94 €

<sup>6</sup> Beinhaltet die Kosten der Initialphase sowie der Folgebehandlung (die Kosten sind identisch für den 14- und 28-Tage-Zyklus).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Trametinib	53.151,54 €
Gesamt	124.132,49 €

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

1b) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Wildtyp

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab	73.997,52 €
Nivolumab <sup>1</sup>	62.543,12 €
Gesamt	136.540,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab (14-Tage-Zyklus bzw. 28-Tage-Zyklus)	76.179,48 €
Pembrolizumab	103.757,46 €

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

2) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab	73.997,52 €
Nivolumab <sup>1</sup>	62.543,12 €
Gesamt	136.540,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Dabrafenib-Monotherapie	70.980,94 €
Dabrafenib	70.980,94 €
Trametinib	53.151,54 €
Gesamt Dabrafenib + Trametinib	124.132,49 €
Ipilimumab	73.997,52 €
Nivolumab (14-Tage-Zyklus oder 28-Tage-Zyklus)	76.179,48 €
Pembrolizumab	103.757,46 €
Trametinib	53.151,54 €
Vemurafenib-Monotherapie	73.445,30 €
Vemurafenib	73.445,30 €
Cobimetinib	71.328,14 €
Gesamt Vemurafenib + Cobimetinib	144.773,44 €

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:					
Ipilimumab + Nivolumab					
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 14- Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1.704 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	71 €	1	14	994 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
(Folgebehandlung Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	mit monoklonalen Antikörpern				
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Gesamt: 1.278 € - 1.988 €					
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 €
Patientenpopulation 2)					
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
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	71 €	1	17	1.207 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
	mit monoklonalen Antikörpern				

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**



## **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)  
Dolutegravir/Rilpivirin**

**Vom 6. Dezember 2018**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. 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 22. November 2018 (BAnz AT 14.12.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Rilpivirin wie folgt ergänzt:

**Dolutegravir/Rilpivirin**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Mai 2018):

Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

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

Studien SWORD-1 und SWORD-2:<sup>1</sup> Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner<sup>a</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
<b>Mortalität</b>							
<b>Gesamt mortalität</b>							
SWORD-1	252	0 (0)	256	1 (< 1)	0,34 [0,01; 8,27]; 0,515 <sup>b</sup>		
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	0 (0)	2,93 [0,12; 71,62]; 0,515 <sup>b</sup>		
Gesamt					1,00 [0,14; 7,12]; 0,997 <sup>c</sup>		
<b>Morbidität</b>							
<b>AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)</b>							
SWORD-1	252	2 (< 1) <sup>d</sup>	256	0 (0)	5,08 [0,25; 105,3] <sup>e</sup> ; 0,160 <sup>b</sup>		
SWORD-2	261	0 (0)	255	0 (0)	entfällt; > 0,999 <sup>b</sup>		
Gesamt					entfällt		
<b>Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml)<sup>f</sup></b>							
SWORD-1	252	240 (95)	256	245 (96)	1,00 [0,97; 1,03]; 0,982 <sup>g</sup>		
SWORD-2	261	246 (94)	255	240 (94)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,771 <sup>g</sup>		
Gesamt					1,00 [0,98; 1,03]; 0,970		
<b>Virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml)<sup>f</sup></b>							
SWORD-1	252	2 (< 1)	256	2 (< 1)	1,02 [0,14; 7,16] <sup>e</sup> ; > 0,999 <sup>b</sup>		
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	4 (2)	0,24 [0,03; 2,17] <sup>e</sup> ; 0,227 <sup>b</sup>		
Gesamt					0,50 [0,13; 1,97]; 0,321 <sup>c</sup>		
<b>HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)</b>							
SWORD-1	252	1 (< 1)	256	0 (0)	3,05 [0,12; 74,46] <sup>e</sup>		
SWORD-2	261	4 (2)	255	0 (0)	8,79 [0,48; 162,5] <sup>e</sup>		
Gesamt					5,95 [0,72; 49,48]; 0,099 <sup>c</sup>		
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin			2 NRTIs + 3. Kombinationspartner			Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>h</sup> (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>h</sup> (SD)	
<b>Morbidität</b>							
<b>EQ-5D VAS<sup>i</sup></b>							
SWORD-1	252	88,1 (10,8)	3,6 (11,4)	255	87,6 (12,6)	3,2 (10,8)	0,79 <sup>j</sup> [-0,76; 2,33]; 0,318

<sup>1</sup> Die Studien SWORD-1 und SWORD-2 schlossen vorrangig Patienten ein, bei denen keine Umstellungsindikation aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen vorlag.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin			2 NRTIs + 3. Kombinationspartner			Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>h</sup> (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>h</sup> (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
SWORD-2	261	89,9 (10,2)	1,2 (10,4)	252	87,5 (11,3)	3,6 (11,6)	-0,92 <sup>l</sup> [-2,55; 0,72]; 0,270
Gesamt							-0,02 [-1,14; 1,11]; 0,977 <sup>k</sup>
HIV-SI (Symptom Bother Score) <sup>l</sup>							
SWORD-1	214	9,5 (9,6)	-1,4 (8,3)	201	11,8 (12,2)	-0,7 (9,0)	-1,57 <sup>l</sup> [-3,05; -0,09]; 0,038
SWORD-2	228	9,7 (10,4)	-1,5 (8,0)	231	10,4 (10,3)	-0,7 (9,3)	-1,04 <sup>l</sup> [-2,50; 0,43]; 0,164
Gesamt							-1,30 [-2,34; -0,26]; 0,014 <sup>k</sup> Hedges' g: -0,17 [-0,30; -0,03]
CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl (Zellen/ $\mu$ l)							
SWORD-1	239	644,3 (269,9)	32,3 <sup>m</sup> (149,5)	245	662,6 (260,0)	41,8 <sup>m</sup> (185,5)	-9,5 <sup>d</sup> [-39,5; 20,5]; k. A.
SWORD-2	245	656,3 (276,3)	28,0 <sup>m</sup> (169,4)	241	657,6 (257,2)	18,4 <sup>m</sup> (159,3)	9,6 <sup>d</sup> [-19,6; 38,8]; k. A.
Gesamt							0,29 [-20,6; 21,2]; 0,978 <sup>k</sup>
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin			2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SWORD-1	nicht erhoben						
SWORD-2	nicht erhoben						
Nebenwirkungen							
UEs							
SWORD-1	252	200 (79)		256	190 (74)		
SWORD-2	261	195 (75)		255	174 (68)		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)							
SWORD-1	252	9 (4)		256	12 (5)	0,76 [0,33; 1,78] <sup>e</sup> ; 0,545 <sup>b, g</sup>	
SWORD-2	261	18 (7)		255	9 (4)	1,95 [0,89; 4,26] <sup>e</sup> ; 0,094 <sup>b, g</sup>	
Gesamt						1,28 [0,73; 2,24]; 0,389 <sup>e</sup>	
Schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS Grad 3–4)							
SWORD-1	252	15 (6)		256	15 (6)	0,98 [0,49; 1,95]; 0,955 <sup>g</sup>	
SWORD-2	261	17 (7)		255	5 (2)	3,28 [1,23; 8,76]; 0,018 <sup>g</sup>	
Gesamt						1,46 [0,83; 2,57]; 0,188	



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
SWORD-1	252	9 (4)	256	2 (< 1)	4,49 [0,98; 20,49]; 0,053 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	12 (5)	255	1 (< 1)	11,69 [1,53; 89,25]; 0,018 <sup>g</sup>
Gesamt					6,33 [1,87; 21,38]; 0,003
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse<sup>n</sup></b>					
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>					
SWORD-1	252	71 (28)	256	56 (22)	1,28 [0,95; 1,74]; 0,104 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	58 (22)	255	26 (10)	2,16 [1,41; 3,32]; < 0,001 <sup>g</sup>
Gesamt					1,52 [1,19; 1,95]; 0,001
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>					
SWORD-1	252	37 (15)	256	28 (11)	1,36 [0,86; 2,14]; 0,193 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	40 (15)	255	14 (5)	2,78 [1,55; 4,98]; < 0,001 <sup>g</sup>
Gesamt					1,78 [1,25; 2,55]; 0,002
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
SWORD-1	252	30 (12)	256	22 (9)	1,39 [0,83; 2,34]; 0,215 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	38 (15)	255	23 (9)	1,59 [0,98; 2,60]; 0,061 <sup>g</sup>
Gesamt					1,49 [1,05; 2,13]; 0,027
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>					
SWORD-1	252	34 (13)	256	18 (7)	1,92 [1,11; 3,30]; 0,019 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	27 (10)	255	14 (5)	1,83 [0,98; 3,41]; 0,057 <sup>g</sup>
Gesamt					1,88 [1,25; 2,83]; 0,003

- a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI  
b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)  
c: Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.  
d: Berechnung des IQWiG  
e: Berechnung des IQWiG, asymptotisch  
f: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus  
g: Effekt: Adjustiert bezüglich Alter (< 50 Jahre, ≥ 50 Jahre) und 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn (INI, PI, NNRTI)  
h: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung  
i: Negative Werte bedeuten eine Verschlechterung  
j: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Geschlecht, Ethnie, Alter, 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn und Score zu Studienbeginn  
k: Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (Metaanalyse mit festem Effekt, Gewichtung entsprechend inverser Varianz)  
l: Negative Werte bedeuten eine Verbesserung  
m: Auswertung ohne Ersetzung fehlender Werte  
n: Auswahl durch das IQWiG, Darstellung spezifischer UEs unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes



verwendete Abkürzungen:

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ANCOVA: Kovarianzanalyse; CD4<sup>+</sup>: Cluster of Differentiation-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV-Symptom-Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; INI: Integrase-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

ca. 53 000

### 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 Juluca<sup>®</sup> (Wirkstoffkombination: Dolutegravir/Rilpivirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. November 2018):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir/Rilpivirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1-Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Rilpivirin	12 954,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie <sup>2</sup>	2 110,57 € – 20 133,77 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. 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 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>2</sup> Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviratfenamid) angegeben.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Ipilimumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 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 Patientengruppen"*

##### **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) Seite 64 von 64  
Sie sind hier:

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



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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 erforderlichlich 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) Seite 6 von 14

- **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/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\_AnIII\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

### Informationen

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

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

17.09.2018

## 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 Ipilimumab

#### 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	22.10.2018
Roche Pharma AG	18.10.2018
medac GmbH	18.10.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2018
Pierre Fabre Pharma GmbH	22.10.2018
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	22.10.2018

### 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						
Sickmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Nouvertné, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Neugebauer, Hr.	ja	nein	nein	nein	ja	ja
Kupas, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pierre Fabre Pharma GmbH						
Rosé, Hr. Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lorenz, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Hofmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bender, Fr. Dr. med.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Datum	22. Oktober 2018
Stellungnahme zu	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
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Folgende spezifische Aspekte werden in dieser Stellungnahme vorrangig adressiert:

### **Hinweis: Parallelen zur separaten Bewertung von Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab; 2018-06-15-D-370)**

*Die dieser Stellungnahme zugrunde liegende Nutzenbewertung von Ipilimumab (in Kombination mit Nivolumab) wird nahezu zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab; 2018-06-15-D-370) durchgeführt. Beiden Verfahren liegt eine fast identische Bewertungsgrundlage vor (dieselbe Wirkstoffkombination, Datengrundlage und Indikation), sodass sich einige Punkte dieser Stellungnahme mit der Stellungnahme zu Nivolumab decken (s. „Anmerkung 1.4: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“; Hauptargumente: Powerverlust durch ungeplanten Vergleich und Aufteilung der Patientenpopulation, Berücksichtigung gewichteter Analysen für den vorliegenden Fall der sich spät trennenden Kurven und Anwendung der Anhebungsregel).*

*Zusätzlich nimmt Bristol-Myers Squibb (B-MS) Stellung zu drei weiteren Aspekten der Bewertung des IQWiG (s. „Anmerkung 1.1: Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulationen anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation“, „Anmerkung 1.2: Berücksichtigung der Verzerrung durch Folgetherapien für die Ableitung des Zusatznutzens“ und „Anmerkung 1.3: Subgruppenanalysen für die Studie CA209-038“). Ergänzend wird auf die Validität des gewichteten Log-Rank-Tests eingegangen (s. „Anmerkung 1.5: Validität des gewichteten Log-Rank-Tests im Hinblick auf das Signifikanzniveau“). In der Zusammenfassung wird nur auf die zwei Hauptaspekte – die Unabhängigkeit vom BRAF-Mutationsstatus sowie die unzureichende Power des Vergleichs und die klinische Validität gewichteter Analysemethoden, um diesen Powerverlust auszugleichen – eingegangen.*

- **Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Bewertung**

Für die Immunonkologika Ipilimumab und Nivolumab gelten sowohl die Zulassungen als auch die Empfehlungen relevanter Leitlinien unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus und vom Vorbehandlungsstatus. Des Weiteren weisen weder der Wirkmechanismus, noch die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-067 darauf hin, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab darstellt. Die Ableitung des Zusatznutzens für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erfolgt unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation.

- **Unzureichende Power des Vergleichs gegen Nivolumab 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 und in der Stellungnahme zu Nivolumab (Vorgangs-Nr. 2018-06-15-D-370) 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 (11.03.2013) 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 zu 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, sodass sich der Vorteil der Kombinationstherapie erst im späteren Zeitverlauf zeigt. Bei solchen nicht-proportionalen Hazards hat der klassische Log-Rank-Test nur eine sehr geringe Power, um Unterschiede zwischen den Kurven aufzudecken. Dies zeigt sich anschaulich, wenn man die klassische Auswertung mit Cox-Regression abschnittsweise vornimmt. In der Analyse der Zeit > 12,5 Monate zeigt sich mit der klassischen Methode ein signifikanter Unterschied sowohl für die Gesamt- (Fragestellung D) als auch die BRAFwt-Population (Fragestellung D2) (Gesamtpopulation CA209-067: HR = 0,65 (95 %-KI: 0,47; 0,90); BRAFwt-Teilpopulation CA209-067: HR = 0,66 (95 %-KI: 0,44; 0,97)), während es im Abschnitt vor 12,5 Monaten keinen Unterschied zwischen den Armen und somit auch keinen Nachteil bezüglich der Sterblichkeit gibt. Gewichtete Log-Rank-Tests stellen in dieser Situation der sich spät separierenden Kurven adäquate Analysemethoden dar, um Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im langfristigen Vergleich mit höherer Sensitivität aufzudecken. Der gewichtete Log-Rank-Test ist ein valider Test, der das Signifikanzniveau von 5 % hält und somit nicht zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse führt. 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. 53 f.; S. 56, Absatz 8 – S. 57, Absatz 2; S. 60, Absatz 6 f.	<p><b>Ableitung des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</b></p> <p><u>Anmerkung 1.1: Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulationen anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation</u></p> <p>Im vorgelegten Dossier leitet B-MS den Zusatznutzen für alle Teilpopulationen anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation ab. Dieses Vorgehen beruht auf folgender Rationale, die auch im Dossier bereits ausführlich diskutiert wurde:</p> <p>Für Ipilimumab und Nivolumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Inhibitoren keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. Auch in der Studie CA209-067 zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Status und die Ergebnisse für die Teilpopulationen sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Es gibt demnach keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt.</p> <p>Auch in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie werden Checkpoint-Inhibitoren unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus empfohlen [1]. Eine retrospektive Analyse bestätigte zudem die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation [2]. Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren unabhängig</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>vom BRAF-Mutationsstatus spiegelt somit den aktuellen Stand medizinischer Erkenntnisse wieder, und lässt sich auch aus dem Zulassungsstatus ableiten.</p> <p>Auch der Einsatz unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ist zulassungskonform und wurde von der European Medicines Agency (EMA) auf Grundlage der pivotalen Studie CA209-067 erteilt. Eine Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten ist aus Sicht von B-MS für den Einsatz der Kombinations-therapie somit nicht relevant, da für beide Fragestellungen die gleiche Datengrundlage gilt.</p> <p>Dementsprechend ist eine Ableitung des Zusatznutzens anhand der Gesamtpopulation gerechtfertigt.</p> <p>Das IQWiG folgt dieser Vorgehensweise nicht und argumentiert, dass aus einem nicht statistisch signifikanten Interaktionstest zum BRAF-Mutationsstatus nicht auf die Gleichheit der Effekte in den beiden Subgruppen zum BRAF-Mutationsstatus oder in Gesamt- und Teilpopulation geschlossen werden kann. Dieser Aussage stimmt B-MS prinzipiell zu, jedoch ist diese Argumentationslinie nicht auf die vorliegende Situation anzuwenden und entspricht auch nicht der von B-MS im Dossier dargelegten Argumentation.</p> <p>Die ursprüngliche Aufteilung des Anwendungsgebiets anhand des BRAF-Mutationsstatus ist historisch bedingt durch die Entwicklung von BRAF-Inhibitoren, die nur bei Patienten mit BRAF-V600-</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>Mutation wirken. Für die Generation der Checkpoint-Inhibitoren liegt diese Limitation der Anwendung nicht vor und auch die Leitlinien unterscheiden für diese Wirkstoffklasse in ihrer Empfehlung nicht zwischen diesen Patienten.</p> <p>Daher wird der Zusatznutzen von B-MS grundsätzlich auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet. Ergänzend wird geprüft, ob aufgrund des Vorliegens von Effektmodifikationen eine separate Betrachtung von Subgruppen gerechtfertigt und sinnvoll bzw. sogar notwendig ist. Somit begründet B-MS die Ableitung des Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit dem Fehlen einer medizinischen oder statistischen Rationale, die eine Aufteilung nach BRAF-Mutationsstatus rechtfertigen würde. Dies bedeutet aber eben nicht, dass aufgrund der fehlenden Signifikanz des Interaktionstests auf die Gleichheit der beiden Subgruppen geschlossen wird, sondern vielmehr, dass es keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen gibt und somit, in Zusammenschau mit der fehlenden medizinischen Rationale, eine Aufteilung der Gesamtpopulation nicht angezeigt ist.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Der Ableitung des Zusatznutzens anhand der Gesamtpopulation liegen zwei Hauptargumente zugrunde:</p>	<p>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</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>• Eine statistische Rationale für die Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des BRAF-Mutationsstatus liegt nicht vor.</li> <li>• Der Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus ist zulassungs- und leitlinienkonform.</li> </ul> <p>Argumente, die eine Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des BRAF-Mutationsstatus rechtfertigen würden, liegen nicht vor. Eine entsprechende Aufteilung des Anwendungsgebiets zur Ableitung des Zusatznutzens ist somit nicht sinnvoll.</p>	<p>Zusatznutzens für die Teilpopulation mit BRAF-V600-wildtyp die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran.</p> <p>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. Der Zusatznutzen von Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist gegenüber einer Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib oder Dabrafenib und Trametinib bisher nicht belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde keine direkt vergleichende Evidenz zur Beantwortung dieser Fragestellung vorgelegt. Die optimale Therapiesequenz dieser beiden Behandlungsansätze bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist unklar.</p>

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. 65, Absatz 2	<p><b>Ableitung des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</b></p> <p><u>Anmerkung 1.2: Berücksichtigung der Verzerrung durch Folgetherapien für die Ableitung des Zusatznutzens</u></p> <p>Bei der Interpretation und Bewertung der präspezifizierten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie der Ableitung des Zusatznutzens muss neben der Limitation durch den Powerverlust der Analyse (s. Anmerkung 1.4 &amp; Stellungnahme von B-MS zum Verfahren 2018-06-15-D-370) auch die Verzerrung zum Nachteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab durch Folgetherapien berücksichtigt werden.</p> <p>Wie bereits im vorgelegten Dossier diskutiert [3], kommt Ipilimumab als Folgetherapie eine besondere Bedeutung zu, da es Teil der Kombinationstherapie ist und somit, entgegen aller anderen subsequenten Therapien, hauptsächlich im Nivolumab-Arm als Folgetherapie zum Einsatz kommt (28,8 % vs. 6,1 % im Nivolumab- vs. Kombinationstherapie-Arm für den Datenschnitt nach 48-Monaten Beobachtungsdauer). Alle anderen subsequenten Therapien sind zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Effektivität ausgleichen. Für Ipilimumab ist das nicht der Fall. Auch die EMA sieht diese Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben als relevant für die Bewertung der Effektivität der Kombinationstherapie an.</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>Das IQWiG folgt dieser Einschätzung nicht und argumentiert, dass der Einsatz von Ipilimumab als „leitlinienkonforme Folgetherapie innerhalb eines Behandlungsregimes zu bewerten [ist]“. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um ein Missverständnis, denn weder der Zulassungsstatus eines Arzneimittels, noch die Leitlinienempfehlungen werden von B-MS in Frage gestellt und sie stehen in keinem kausalen Zusammenhang mit der dargelegten Verzerrung durch die Imbalance des Einsatzes von Ipilimumab als Folgetherapie in den beiden Behandlungsarmen.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Das Ungleichgewicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Häufigkeiten von Ipilimumab als Folgetherapie muss somit bei der Bewertung der Zusatznutzens von Nivolumab+Ipilimumab unbedingt berücksichtigt werden.</p>	<p>Bezüglich der Folgetherapie nach Progression gab es in Studie CA209-067 keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht erlaubt. Im Ipilimumab/Nivolumab-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 %)</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)
		und Dacarbazin (13 %) die häufigsten Folgetherapien darstellten.  Die Anmerkung hierzu wird zur Kenntnis genommen.
S. 39, Absatz 2	<p><b>Ableitung des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</b></p> <p><u>Anmerkung 1.3: Subgruppenanalysen für die Studie CA209-038</u></p> <p>Für die Studie CA209-038 sind aufgrund der kleinen Studiengröße keine Subgruppenanalysen vorgelegt worden. Das IQWiG folgt der Argumentation nicht und argumentiert, dass B-MS die Daten der beiden Studien CA209-067 und CA209-038 hätte aggregieren können, um dann Subgruppenanalysen durchführen zu können.</p> <p>Ein Poolen der Daten ist grundsätzlich möglich. Dies hat B-MS jedoch aus den folgenden Gründen nicht vorgenommen, und die Studie daher im Rahmen einer meta-analytischen Darstellung basierend auf aggregierten Effektmaßen primär für die Diskussion der nicht ausreichenden Power der Studie CA209-067 herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie CA209-038 enthält sowohl vorbehandelte als auch therapienaive Patienten.</li> <li>• Es sind zwei Studienteile mit unterschiedlichen prognostischen Faktoren, die unterschiedlich randomisiert wurden.</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>Auch das IQWiG hat das als Faktor für eine mögliche große Verzerrung identifiziert (s. S. 57 f. des IQWiG-Berichts).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Beobachtungszeiten der beiden Studien CA209-038 und CA209-067 sind extrem unterschiedlich.</li> </ul> <p>Für eine Meta-Analyse der Subgruppen der Studien CA209-067 und CA209-038 basierend auf aggregierten Effektmaßen wären jedoch Subgruppenanalysen der Studie CA209-038 alleine notwendig. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen in der Studie CA209-038 war jedoch schon für die Studienteile einzeln das Hazard Ratio nicht für alle Endpunkte und Teilpopulationen schätzbar, da nicht immer Ereignisse in beiden Armen aufgetreten sind. Dies wäre erst recht in den Subgruppenanalysen häufig der Fall, eine Meta-Analyse wäre daher für eine Vielzahl der Subgruppen nicht durchführbar. Zudem wären aufgrund der geringen Patientenzahl die auswertbaren Subgruppenanalysen mit so großer Unsicherheit behaftet, und mögliche Belege auf Interaktion wären nicht eindeutig erklärbar, sodass aus Sicht von BMS diese Subgruppenanalysen nicht interpretierbar wären.</p> <p>Für die randomisierte Phase-III-Studie CA209-067 sind Subgruppenanalysen für alle Endpunkte vorgelegt worden. Es zeigten sich für keinen Endpunkt Effektmodifikationen, die eine getrennte Ableitung des Zusatznutzens rechtfertigen würden.</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>Die Studie CA209-038 diene primär dazu, zu belegen, dass der mit dem klassischen Log-Rank-Test nur numerische Vorteil im Gesamtüberleben auf die zu geringe Power zurückzuführen ist, da das HR im Gesamtüberleben (CA209-067: HR 0,848 und CA209-038: HR 0,850) in beiden Studien gleich ist und damit der numerische Vorteil in beiden Studien gezeigt wurde, und die meta-analytische Zusammenfassung zu einem etwas kleineren Konfidenzintervall führte.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Die Subgruppenanalysen der Studie CA209-067 sind geeignet, potentielle Effektmodifikatoren zu identifizieren. Subgruppenanalysen der Studie CA209-038 sind aufgrund der geringen Patientenzahl mit so großer Unsicherheit behaftet, dass von einer meta-analytischen Betrachtung der Subgruppenanalysen abgesehen wird.</p>	<p>Sofern eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038 sachgerecht ist, werden die entsprechenden Ergebnisse maßgeblich berücksichtigt.</p> <p>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).</p> <p>Bezüglich des Subgruppenmerkmals PD-L1-Status ergab keine der durchgeführten Analysen zum Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert &gt; 0,05) zwischen den Subgruppen, unabhängig vom</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)
		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.
S. 9, Absatz 4; S. 49 f., Abschnitt 2.4.3.2; S. 71, Absatz 6 – S. 72, Absatz 1	<p><b>Ableitung des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</b></p> <p><u>Anmerkung 1.4: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</u></p> <p><i>Hinweis: Die Argumentation dieses Abschnitts ist analog zu „Anmerkung: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ der Stellungnahme von B-MS zu Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab; 2018-06-15-D-370) vom 8. Oktober 2018.</i></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 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</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und CA209-038, einen <b>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> für Nivolumab+Ipilimumab ab.</p> <p>Dies beruht zum einen gemäß Modul 4 des Dossiers [3] 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> <p>Auch die 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 zum anderen im Rahmen dieser Stellungnahme neue Analysen zum OS 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</p>	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war in beiden herangezogenen Studien definiert als die Zeit von Randomisierung bis Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Die Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studien ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR: 0,86 [95 %-KI: 0,67; 1,11]).</p> <p>Bezüglich des Subgruppenmerkmals PD-L1-Status ergab keine der durchgeführten Analysen zum Gesamtüberleben</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>Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu zeigen. Während der klassische Log-Rank-Test in der Situation proportionaler Hazards eine Analyseverfahren 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 Studie CA209-067 durch den erst verzögert einsetzenden Vorteil von Ipilimumab zusammen mit Nivolumab der Fall ist (s. Abbildung 2 und Abbildung 3) [4-6]. Diese bei Immunonkologika häufig feststellbare verzögerte Separierung der Kaplan-Meier-Kurven sorgt für eine geringe Power des klassischen Log-Rank-Tests, sodass 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 [4, 7]. 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 [8]), sodass die Abschnitte der Kaplan-Meier-Kurve mit unterschiedlicher Gewichtung in die</p>	<p>eine statistisch signifikante Interaktion (<math>p</math>-Wert <math>&gt; 0,05</math>) zwischen den Subgruppen, unabhängig vom berücksichtigten Schwellenwert (<math>&lt; 1\%</math> vs. <math>\geq 1\%</math>, <math>&lt; 5\%</math> vs. <math>\geq 5\%</math> und <math>&lt; 10\%</math> vs. <math>\geq 10\%</math>) und unabhängig davon, ob die Gesamtpopulation der Studie CA209-067 oder die bewertungsgegenständliche Teilpopulation mit BRAF-V600-Wildtyp betrachtet wird.</p> <p>Die Fachinformation stellt auf die Ergebnisse der Subpopulation mit einem PD-L1-Expressions-Schwellenwert von <math>&lt; 1\%</math> 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.</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-</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>Berechnung des p-Werts einfließen. Dabei werden alle Ereignisse weiterhin berücksichtigt.</p> <p>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</math>, <math>\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 [4, 5]. Der Test zeigt einen p-Wert von 0,0316 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) und liegt somit deutlich unter dem 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 6 im Anhang). Auch bei Gewichtung des Medians zeigte sich hier bereits ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie (<math>p = 0,0340</math>).</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 – gewichteter Log-Rank-Test nach Fleming und Harrington (Hauptanalyse)</i></p>	<p>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> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist auf Basis der vorliegenden Daten ein Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Nivolumab nicht belegt.</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)								
	<table border="1" data-bbox="324 534 1196 981"> <thead> <tr> <th data-bbox="324 534 674 624">48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018</th> <th data-bbox="680 534 1196 624">Nivo+Ipi vs. Nivo</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="680 579 1196 624">p-Wert<sup>(1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="324 628 674 702"><b>Gesamtpopulation/ Fragestellung D</b></td> <td data-bbox="680 628 1196 702">0,0316</td> </tr> <tr> <td data-bbox="324 707 674 780"><b>BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2</b></td> <td data-bbox="680 707 1196 780">0,1150</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="324 799 1196 882">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="324 898 1196 981">(1) Gewichteter Log-Rank-Test (<math>p = 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> <p data-bbox="324 1050 685 1082"><i>Zeitabhängiges Cox-Modell</i></p> <p data-bbox="324 1102 1196 1359">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 8). 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</p>	48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi vs. Nivo		p-Wert <sup>(1)</sup>	<b>Gesamtpopulation/ Fragestellung D</b>	0,0316	<b>BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2</b>	0,1150	
48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi vs. Nivo									
	p-Wert <sup>(1)</sup>									
<b>Gesamtpopulation/ Fragestellung D</b>	0,0316									
<b>BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2</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>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 [8] und Abbildung 4 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 Behandlung*Zeitvariable-Interaktion zeigen auch hier 12,5 Monate als optimalen Cut-off an (s. Tabelle 9 im Anhang).</p> <p>Die Ergebnisse der Haupt- und der Sensitivitätsanalysen zeigen deutlich, dass es vor der eindeutigen Separierung der Kurven 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 8).</p>	

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 – zeitabhängiges Cox-Modell

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/ Fragestellung D</b>	1,081 (0,797; 1,468)	0,646 (0,466; 0,895)
<b>BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2</b>	1,124 (0,791; 1,597) (0,868; 1,455)	0,656 (0,442; 0,974) (0,491; 0,877)

HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab

(1) Stratifiziertes zeitabhängiges Cox-Modell zusammengesetzt aus Behandlung und Behandlung nach Zeitinteraktion.

Für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) 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 ( $\rho = 0$ ,  $\gamma = 1$ ) 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/Fragestellung D2) eine Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15 % anzuwenden (Anhebungsregel) [9].

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 (Fragestellung D) 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> <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 [9] (s. auch Modul 4 des vorgelegten Dossiers [3]).</li> </ul> <p>Der p-Wert des gewichteten Log-Rank-Tests (<math>p = 0, \gamma = 1</math>) für die BRAFwt-Teilpopulation erfüllt das mit Anwendung der Anhebungsregel geforderte Signifikanzniveau von 15 %, der Vorteil der Gesamtpopulation (Fragestellung D) lässt sich somit auf die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) übertragen.</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 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 (Fragestellung D) ist somit auch hier auf die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) übertragbar.</p> <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 [4] und auch schon von einer regulatorischen Behörde als Primäranalyse anerkannt wurde [10, 11]. Dieser Test zeigt eine Reihe an Limitationen [6]. 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</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>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 [12, 13].</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> <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</math>, <math>\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>	

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 3: Power des ungewichteten und gewichteten Log-Rank-Tests bei unterschiedlichen Zeitpunkten der Separierung der Kurven</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sofortige Separierung</th> <th>Separierung nach 2 Monaten</th> <th>Separierung nach 6 Monaten</th> <th>Separierung nach 12 Monaten</th> <th>Separierung nach 24 Monaten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HR nach Separierung</td> <td>Raten wie in (*) aber sofortige Separierung</td> <td>Raten wie in (*) aber frühere Separierung</td> <td>Raten wie in (*) aber frühere Separierung</td> <td>Raten wie in (*) aber frühere Separierung</td> <td>Grundlage: OS-Raten nach 1-2-3-4 Jahren für Nivo+Ipi und Ipi (*)</td> </tr> <tr> <td>Durchschnittliches HR</td> <td>0,68</td> <td>0,73</td> <td>0,77</td> <td>0,81</td> <td>0,84</td> </tr> <tr> <td>Power für Log-Rank-Test [%]</td> <td>91,5</td> <td>80,9</td> <td>66,2</td> <td>50,5</td> <td>36,6</td> </tr> <tr> <td>Power für gewichteten Log-Rank-Test (<math>\rho = 0, \gamma = 1</math>) [%]</td> <td>75,0</td> <td>74,0</td> <td>70,0</td> <td>62,6</td> <td>52,8</td> </tr> </tbody> </table>		Sofortige Separierung	Separierung nach 2 Monaten	Separierung nach 6 Monaten	Separierung nach 12 Monaten	Separierung nach 24 Monaten	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	
	Sofortige Separierung	Separierung nach 2 Monaten	Separierung nach 6 Monaten	Separierung nach 12 Monaten	Separierung nach 24 Monaten																											
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																											

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>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> <p>Um die Studie CA209-038 mit diesen neuen Analysen der Studie 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</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>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 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 Zusatznutzen für Nivolumab+Ipilimumab nach 12,5 Monaten und</li> <li>• dem zeitabhängigen Cox-Modell ohne Nachteil vor dem Zeit-Trennpunkt von 12,5 Monaten.</li> </ul> <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>Gesamtschau zur Überlegenheit von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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> <li>• den ab Monat 3 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 6 und Abbildung 7 im Anhang) untermauert.</li> </ul> <p>Die Gewichtung späterer Zeitpunkte ist insbesondere für den hier vorliegenden Fall einer späten Trennung der Kaplan-Meier-Kurven</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>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/Fragestellung D 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 medizinische Rationale, die der Anwendung der Anhebungsregel widersprechen würde – für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) vollumfänglich erfüllt. Die BRAFwt-Teilpopulation zeigt, bei Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15 %, einen 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</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>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 [3]).</p> <p>Der Nachteil bei den UE, der sich in der Gesamtpopulation (Fragestellung D) und in der BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) zeigt, spiegelt sich nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität und Morbidität wieder, was 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/Fragestellung D 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>	

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 [3])

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/ Fragestellung D</b>	-1,5 (-3,4; 0,4) 0,122	-0,14 (-0,31; 0,04)
<b>BRAFwt- Teilpopulation/ Fragestellung D2</b>	-1,9 (-4,2; 0,4) 0,098	-0,18 (-0,39; 0,03)

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

(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.

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 für einen primären Effekt ist nicht zu erkennen, in der Literatur finden sich hierauf auch keine Hinweise.

**Ableitung des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom**

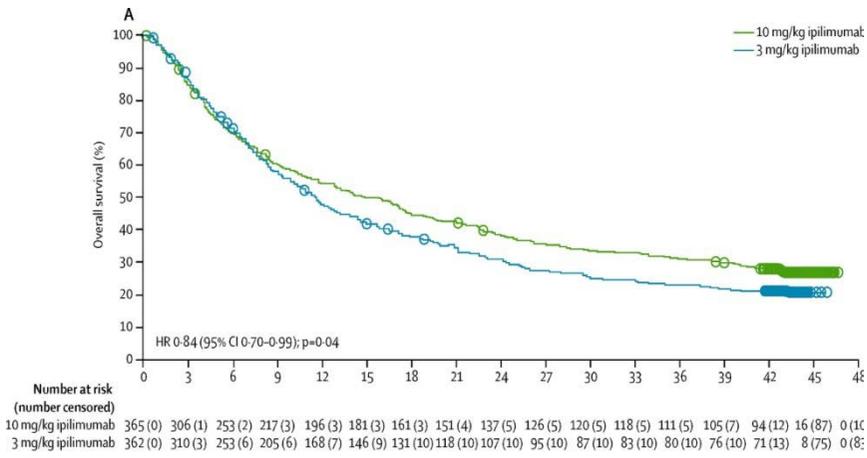
Anmerkung 1.5: Validität des gewichteten Log-Rank-Tests im Hinblick auf das Signifikanzniveau

Siehe Anmerkung zuvor.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der gewichtete Log-Rank-Test mit stärkerer Gewichtung bei späten Events (<math>\rho = 0</math>, <math>\gamma = 1</math>) ist ein valider Test, geeignet um mit einer größeren Power Unterschiede zwischen zwei Behandlungsarmen aufzudecken, wenn sich die Kaplan-Meier-Kurven erst mit zeitlicher Verzögerung trennen [7]. Dabei hält der Test trotz erhöhter Power das Signifikanzniveau von 5 % ein und erhöht somit nicht das Risiko falsch positiver Ergebnisse.</p> <p>Dies wurde in mehreren Simulationsstudien systematisch untersucht, und dabei wurde in den Simulationen nur eine sehr geringfügige Anhebung des Signifikanzniveaus beobachtet [4, 14-17]. Der in der Studie CA209-067 gezeigte p-Wert von 0,03 ist daher ausreichend klein, um trotz eines möglichen geringfügigen erhöhten Signifikanzniveaus des Testes das Signifikanzniveau von 5 % einzuhalten.</p> <p>Nicht nur die Simulationsstudien, sondern auch Untersuchungen mit Daten aus klinischen Studien bestätigen die Validität des Tests [4].</p> <p>Anhand einer Phase-III-Studie, die zwei Dosierungen von Ipilimumab miteinander vergleicht, konnte gezeigt werden, dass der gewichtete Log-Rank-Test zu einer zwar ursprünglich geplanten, aber dann nicht durchgeführten Interimsanalyse schon genug Power hatte, um den Unterschied zwischen den Kurven signifikant zu zeigen, während der klassische, ungewichtete Log-Rank-Test erst</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 finalen Analyse zwei Jahre später den Unterschied zwischen den Kurven detektieren konnte (s. Tabelle 5 und Abbildung 1).</p> <p><i>Tabelle 5: Ergebnisse des gewichteten und klassischen Log-Rank-Tests für das Gesamtüberleben nach 20 und 40 Monaten Beobachtungszeit – CA184-169 [4]</i></p> <table border="1" data-bbox="327 727 1193 1155"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Analysezeitpunkt</th> <th colspan="2">Ipi 10mg vs. Ipi 3mg</th> </tr> <tr> <th>Log-Rank<sup>(1)</sup> p-Wert</th> <th>Gewichteter Log-Rank<sup>(2)</sup> p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Interimsanalyse</b> <b>Beobachtungszeit</b> <b>20 Monate</b></td> <td>0,05</td> <td>0,0076</td> </tr> <tr> <td><b>Finale Analyse</b> <b>Beobachtungszeit</b> <b>40 Monate</b></td> <td>0,02</td> <td>0,0087</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ipi = Ipilimumab</p> <p>(1) Ungewichteter Log-Rank-Test (Primäranalyse)</p> <p>(2) Gewichteter Log-Rank-Test (<math>\rho = 0, \gamma = 1</math>) nach Fleming und Harrington</p>	Analysezeitpunkt	Ipi 10mg vs. Ipi 3mg		Log-Rank <sup>(1)</sup> p-Wert	Gewichteter Log-Rank <sup>(2)</sup> p-Wert	<b>Interimsanalyse</b> <b>Beobachtungszeit</b> <b>20 Monate</b>	0,05	0,0076	<b>Finale Analyse</b> <b>Beobachtungszeit</b> <b>40 Monate</b>	0,02	0,0087	
Analysezeitpunkt	Ipi 10mg vs. Ipi 3mg												
	Log-Rank <sup>(1)</sup> p-Wert	Gewichteter Log-Rank <sup>(2)</sup> p-Wert											
<b>Interimsanalyse</b> <b>Beobachtungszeit</b> <b>20 Monate</b>	0,05	0,0076											
<b>Finale Analyse</b> <b>Beobachtungszeit</b> <b>40 Monate</b>	0,02	0,0087											

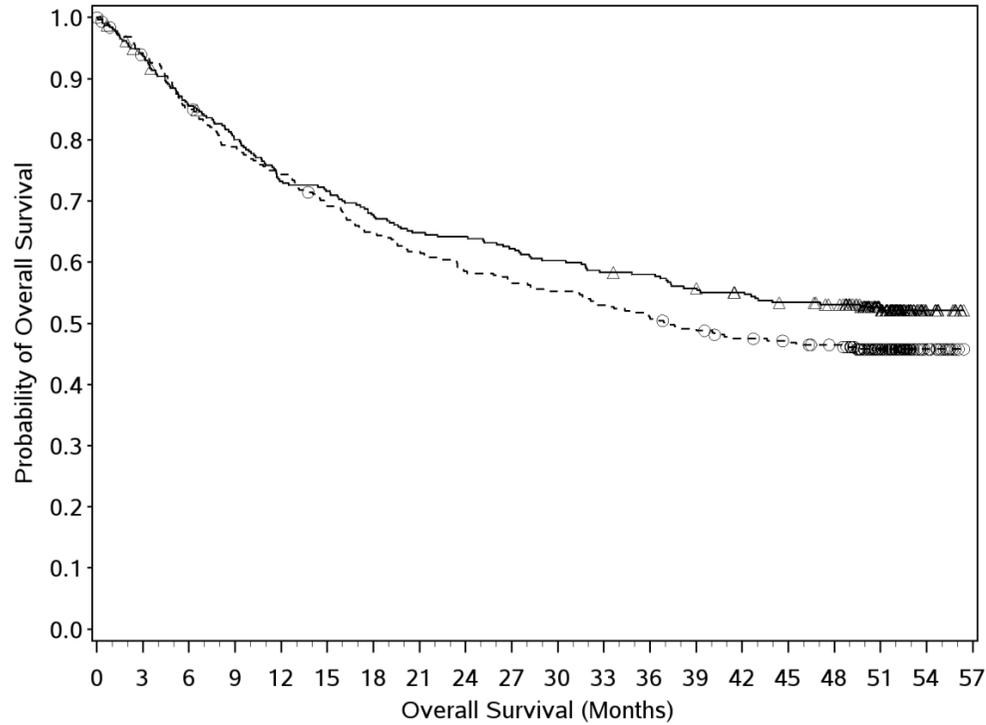
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA184-169 [18]</p>	
	<p><b>Fazit zur Ableitung des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom:</b></p> <p>Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Analysen zeigt sich im Gesamtüberleben sowohl für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) als auch die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2; bei Anwendung der Anhebungsregel) ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab. Da sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikantes Ergebnis in der Morbidität</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>und Lebensqualität zeigt, ist die Anhebungsregel gemäß IQWiG nicht auf die BRAFwt-Teilpopulation anwendbar, die Bewertung der Morbidität und Lebensqualität erfolgt für die Teilpopulation somit auf Basis des 5 %-Signifikanzniveaus. Zusammenfassend zeigt sich unter Nivolumab+Ipilimumab keine Verschlechterung der Lebensqualität. Bei Anwendung der Anhebungsregel auf die Verträglichkeit zeigt sich kein Unterschied in der Bewertung.</p> <p>Insgesamt ergibt sich ein <b>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab.</p>	

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

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



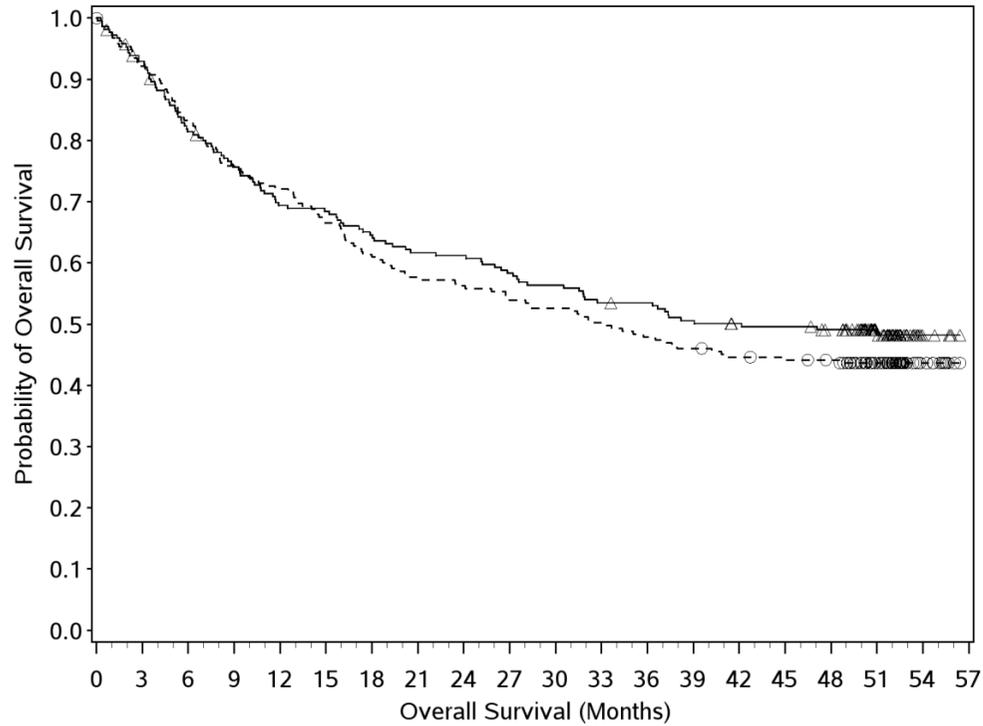
Number of Subjects at Risk

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 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018, s. auch Modul 4 des Dossiers [3])



Number of Subjects at Risk

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 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018, s. auch Modul 4 des Dossiers [3])

Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – 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> ( $\rho = 0$ ; $\gamma = 1$ ) 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> ( $\rho = 1$ ; $\gamma = 0$ ) Gewichtung früherer Zeitpunkte	0,3015
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 1$ ; $\gamma = 1$ ) 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 7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – 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> ( $\rho = 0$ ; $\gamma = 1$ ) 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> ( $\rho = 1$ ; $\gamma = 0$ ) Gewichtung früherer Zeitpunkte	0,5782
FH <sup>(1)</sup> ( $\rho = 1$ ; $\gamma = 1$ ) 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 8: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 – zeitabhängiges Cox-Modell

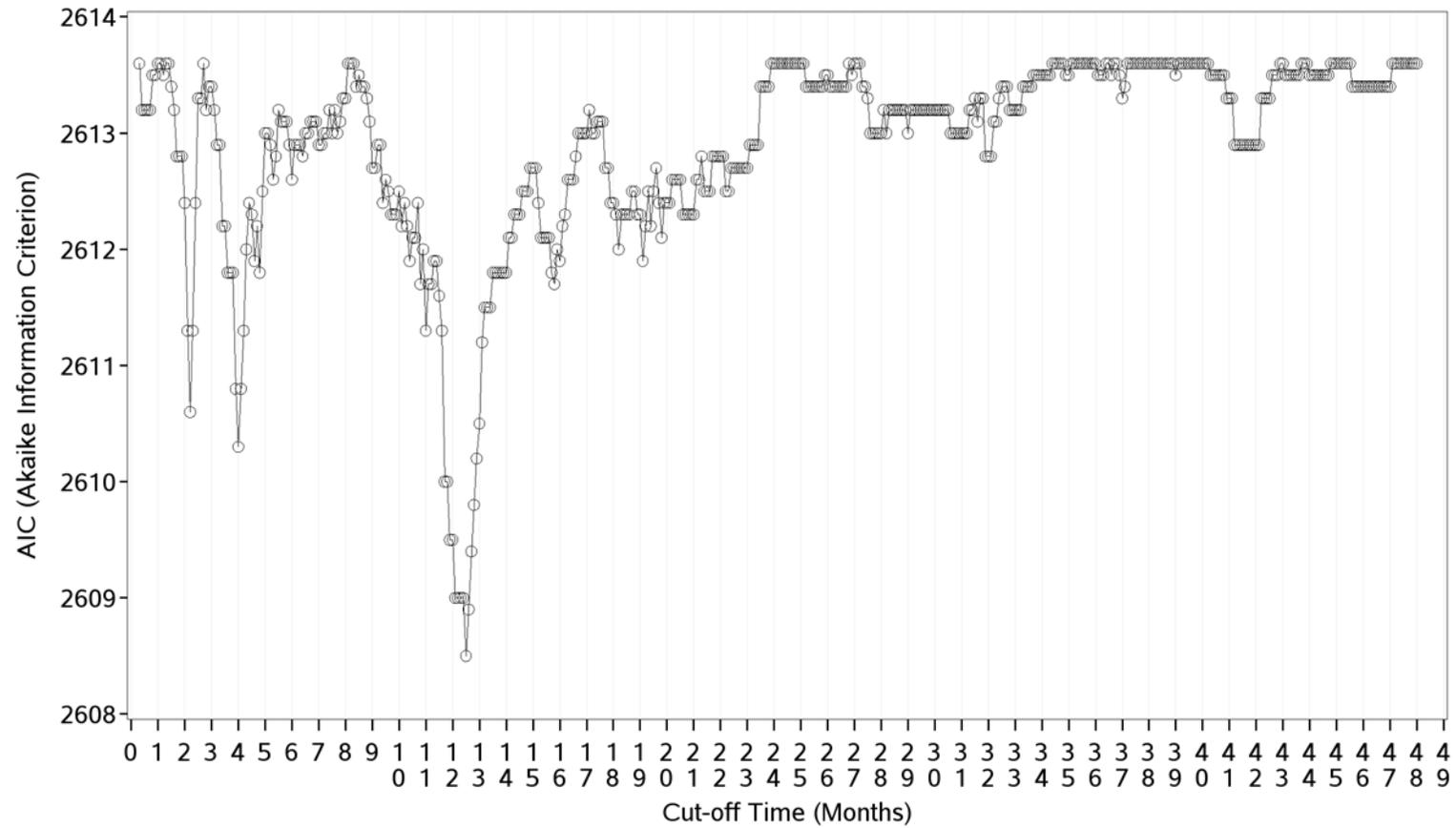
48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018	Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	HR <sup>(1)</sup> ≤ 12 Monate (95 %-KI) (85 %-KI)	HR <sup>(1)</sup> > 12 Monate (95 %-KI) (85 %-KI)
<b>Gesamtpopulation/ Fragestellung D</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/ Fragestellung D2</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 9: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für den Cut-off-Zeitpunkt im zeitabhängigen Cox-Modell aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

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)		
<p>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</p> <p>(1) Zeitabhängiges Cox-Modell stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.</p> <p>(2) Wald Chi-square p-Wert der Behandlung*Zeit-Interaktion.</p>			

Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für den Cut-off-Zeitpunkt im zeitabhängigen Cox-Modell aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

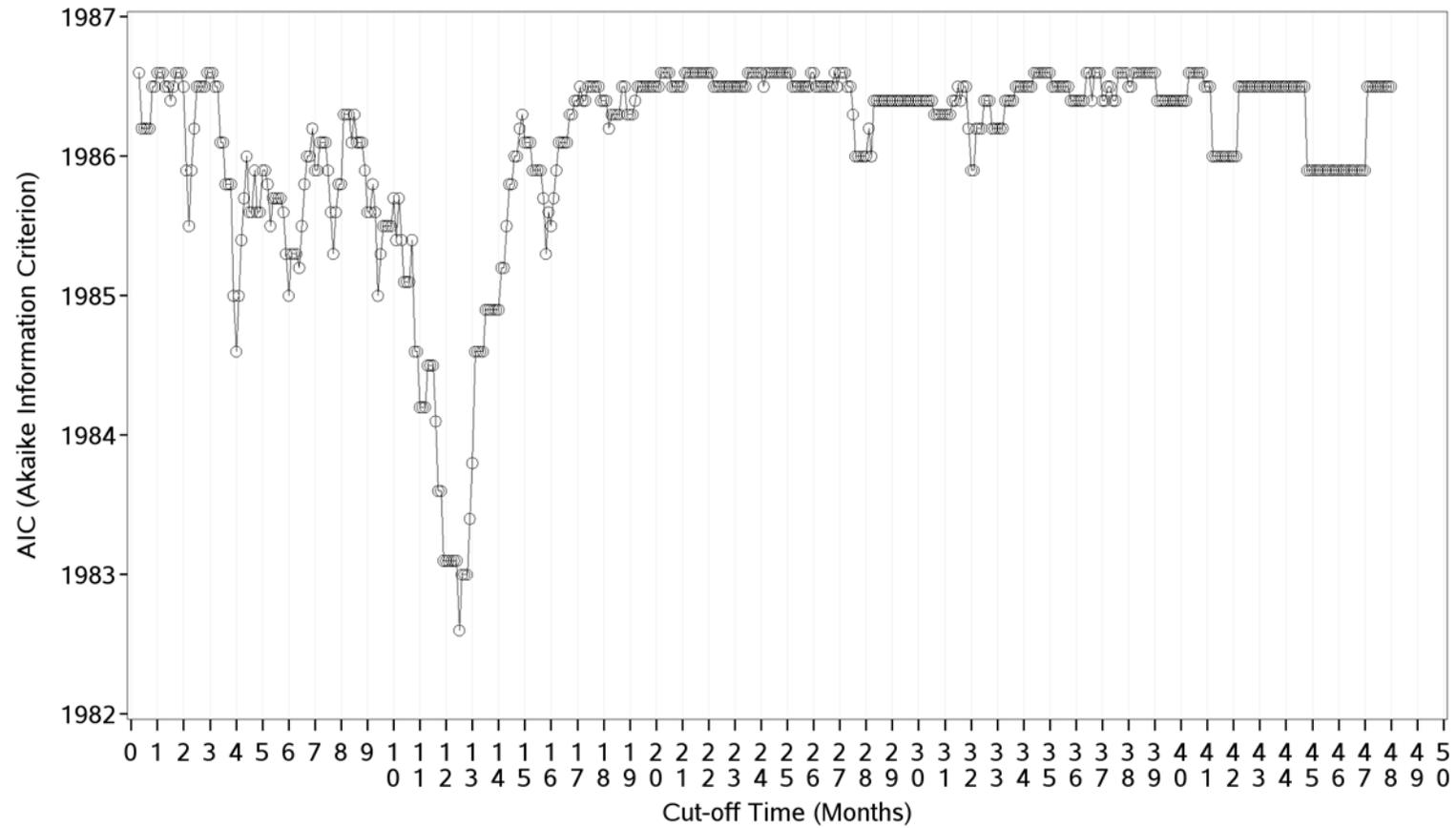
Cut-off-Zeitpunkt Nivo+Ipi vs. Nivo	HR <sup>(1)</sup> (95 %-KI); (85 %-KI)	Interaktions-p-Wert	AIC
<b>11 Monate</b>		0,1216	1984,17
≤ 11 Monate	1,077 (0,751; 1,546); (0,826; 1,405)		
> 11 Monate	0,712 (0,487; 1,041); (0,539; 0,941)		
<b>12 Monate</b>		0,0637	1983,11
≤ 12 Monate	1,107 (0,778; 1,575); (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 4: AIC-Werte für mögliche Cut-off-Zeitpunkte im zeitabhängigen Cox-Modell aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)



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 5: AIC-Werte für mögliche Cut-off-Zeitpunkte im zeitabhängigen Cox-Modell aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

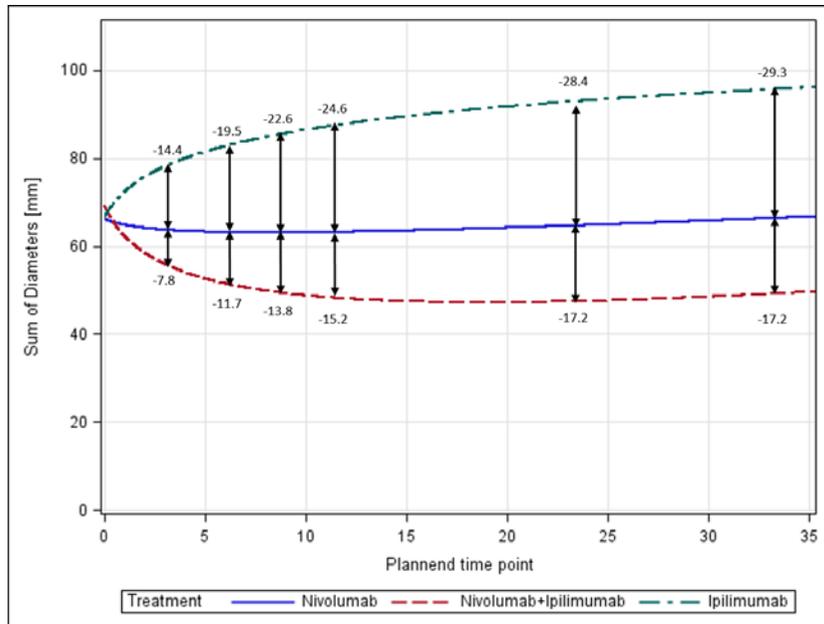


Abbildung 6: Tumorwachstum über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)

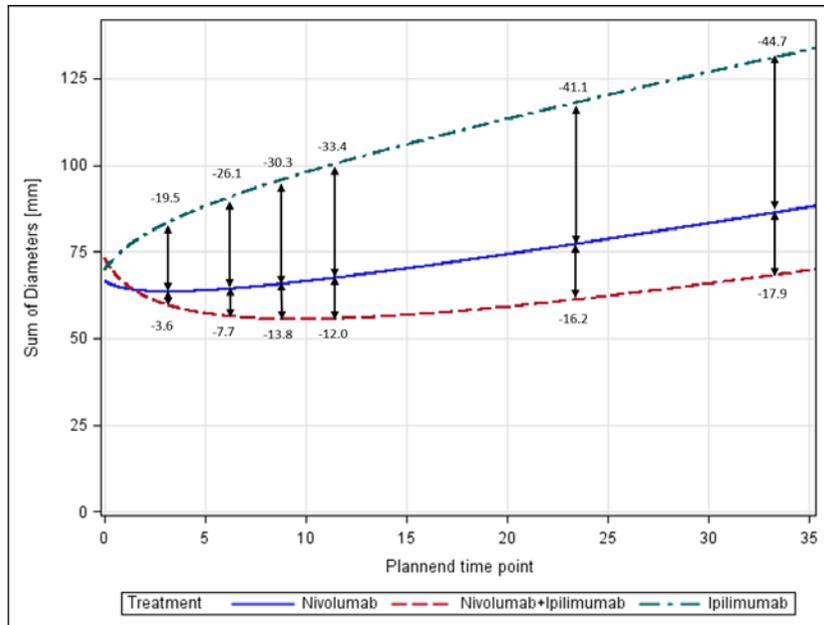


Abbildung 7: Tumorwachstum über die Zeit aus CA209-067 (BRAFWt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)

## Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (2018): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1 - Juli 2018. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom\\_Version\\_3/LL\\_Melanom\\_Langversion\\_3.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.1.pdf).
2. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, McDermott DF, Horak C, Jiang J, et al. (2015): Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol*; 1(4):433-40.
3. Bristol-Myers Squibb (B-MS) (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ipilimumab (Yervoy®). Modul 4D. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Nivolumab. Stand: 27.06.2018. [Zugriff: 08.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2485/2018-06-27\\_Modul4D\\_Ipilimumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2485/2018-06-27_Modul4D_Ipilimumab.pdf).
4. The Duke-Margolis Center for Health Policy (2018): Oncology Clinical Trials in the Presence of Non-Proportional Hazards.
5. 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.
6. 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>.
7. 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.
8. Bristol-Myers Squibb (B-MS) (2018): Appendix zur schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-372; IQWiG-Berichte – Nr. 671, Dossierbewertung, A18-44, Version 1.0, 27.09.2018): Methodik der nachgereichten Analysen.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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.
12. Karrison TG (2016): Versatile tests for comparing survival curves based on weighted log-rank statistics. *Stata Journal*; 16(3):678-90.
13. Lee S-H (2007): On the versatility of the combination of the weighted log-rank statistics. *Computational Statistics & Data Analysis*; 51(12):6557-64.

14. Jiménez JL, Stalbovskaya V, Jones B (2018): Properties of the weighted log-rank test under delayed effects assumption in the design of confirmatory studies with delayed effects. [Zugriff: 17.10.2018]. URL: <https://arxiv.org/pdf/1806.11294v1.pdf>.
15. Karadeniz PG, Ercan I (2017): Examining tests for comparing survival curves with right censored data. *Statistics in Transition*; 18(2):311-28.
16. Li H, Han D, Hou Y, Chen H, Chen Z (2015): Statistical inference methods for two crossing survival curves: a comparison of methods. *PLoS One*; 10(1):e0116774.
17. Hasegawa T (2016): Group sequential monitoring based on the weighted log-rank test statistic with the Fleming-Harrington class of weights in cancer vaccine studies. *Pharm Stat*; 15(5):412-9.
18. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. (2017): Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 18(5):611-22.

## 5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	17. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Yervoy®) in Kombination mit Nivolumab (Opdivo®) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</b></p> <p>In der Nutzenbewertung zu Ipilimumab beurteilt das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in der im Nutzendossier vorliegenden Operationalisierung, in der die Beurteilung der Progression nach RECIST 1.1 auf Basis bildgebender Verfahren erfolgt, als nicht patientenrelevant (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG stimmt dieser generellen Einschätzung nicht zu.</p> <p>Aus Sicht der Roche Pharma AG handelt es sich beim Endpunkt PFS im zu untersuchenden Indikationsgebiet (nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom) um einen patientenrelevanten Endpunkt. Dabei ist es aus Sicht der Roche Pharma AG unerheblich, ob der Progress mittels bildgebender Verfahren oder durch den Patienten selbst festgestellt wird.</p> <p>Das begründet sich vor allem aus dem verzögerten Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie einer verzögerten Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie bei späterem Einsetzen eines Progresses. Eine Progression löst beim metastasierten malignen Melanom einen Therapiewechsel aus. Beim Nachweis eines Fortschreitens der Erkrankung nach oder unter einer systemischen Therapie erfolgt die Umstellung auf eine alternative systemische Therapie (2). Dabei spielt es keine Rolle, ob die Progression</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: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausschließlich in der Bildgebung oder auch symptomatisch festgestellt wurde. Die Initiierung einer Folgetherapie zur Progression kann für den Patienten somit mit neuen Nebenwirkungen einhergehen.</p> <p>Schwerwiegende psychologische Belastungen aufgrund der Angst vor einem Progress wie auch durch einen Progress und ihre mögliche Reduktion bei einem späteren Fortschreiten der Erkrankung unterstützen die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS.</p> <p>Metastasen finden sich beim malignen Melanom häufig äußerlich wahrnehmbar in der Haut, subkutanem Gewebe und den Lymphknoten (3). Ein Fortschreiten der Erkrankung wird daher für die Patienten sehr direkt spürbar und sichtbar und neben der körperlichen zu einer psychischen Belastung (4).</p> <p>Diese Einschätzung wird auch von wichtigen Institutionen und Fachgesellschaften geteilt: Für das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stellt PFS grundsätzlich einen klinisch relevanten Endpunkt dar (5). Auch für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), stellen Tumoransprechen und PFS keine Surrogatendpunkte dar, die über einen anderen Endpunkt validiert werden müssen, sondern eigenständige, klinisch relevante Endpunkte mit überragender Bedeutung für den Therapiealltag des Melanompatienten im metastasierten Stadium (6).</p> <p>Die European Medicines Agency (EMA) erachtet PFS neben dem Gesamtüberleben als einen patientenrelevanten Endpunkt (7). Genauer begründet wurde dies von der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group (SAG). Eine Verbesserung des PFS sei wichtig, weil sie mit einer Verzögerung des</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wiedereinsetzens oder der Verschlechterung von Symptomen und dem Aufschub der Notwendigkeit einer Folgetherapie einhergehe (8). Besonders bei onkologischen Erkrankungen im metastasierten Stadium mit Überlebensprognosen von weniger als zwei bis drei Jahren ist die Relevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ gegeben, wenn die Progressionsfreiheit mindestens drei bis vier Monate umfasst. Dies ist in den im Dossier dargestellten Studien der Fall (CA209-067, CA209-170) und die Betrachtung des signifikanten PFS-Vorteil liefert einen wichtigen Nachweis über die Wirksamkeit.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Eine Verzögerung eines Progresses mit der damit verbundenen Behandlung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Somit teilt Roche die Auffassung von Zulassungsbehörden sowie medizinischen Fachgesellschaften und Experten und sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität.</p>	

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A18-44 - Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2486/2018-07-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ipilimumab-D-372.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2486/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ipilimumab-D-372.pdf) [zuletzt geprüft am: 15.10.2018].
2. Onkologie L. S3-Leitlinie Melanom; 2018. URL: [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) [zuletzt geprüft am: 15.10.2018].
3. Balch CM. Cutaneous melanoma 1998.
4. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: A systematic review of the literature. Arch Dermatol 2009; 145(12):1415–27.
5. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2013; 107(2):120–8.
6. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung Vemurafenib; 2012.
7. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5; 2017. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en-0.pdf) [zuletzt geprüft am: 15.10.2018].
8. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline; 2012. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf) [zuletzt geprüft am: 15.10.2018].

### 5.3 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	18.10.2018
Stellungnahme zu	Ipilimumab/Yervoy
Stellungnahme von	medac GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) Erläuterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b></p> <p>Für die Gruppe 2: Für vorbehandelte Patienten.</p> <p>Bitte erläutern Sie die vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Gruppe.</p> <p>Wie ist die Bemerkung „unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ (ausgenommen davon Dacarbazin und Lomustin) zu verstehen?</p> <p>Werden die beiden genannten Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie damit ausgenommen?</p> <p>Bitte spezifizieren Sie, was damit gemeint ist. <b>[1]</b></p>	<p>Nach der vorliegenden Evidenz für vorbehandelte Patienten, einschließlich der entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA, lässt sich für diese Patientenpopulation keine Standardtherapie bestimmen, die regelhaft anderen Therapieoptionen vorzuziehen wäre. Die Therapie erfolgt patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes, hier insbesondere in Abhängigkeit von der Vortherapie. Der Zulassungsstatus der Arzneimittel ist dabei zu berücksichtigen.</p> <p>Von einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes können unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib, Vemurafenib) und MEK-Inhibitoren (Cobimetinib, Trametinib), sowie auch Immuncheckpoint-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab) umfasst sein. Die Evidenz zu den zugelassenen Chemotherapien Dacarbazin und Lomustin hingegen ist limitiert und ihr Stellenwert in der Versorgung mittlerweile derart gering, dass diese keine zweckmäßigen Vergleichstherapien mehr darstellen. Hinsichtlich der Evidenzgrundlage, unter Berücksichtigung des nicht belegten Zusatznutzens (Beschluss vom 15. Dezember 2016) und dem Stellenwert in der Versorgung, gilt dies auch für Talimogen laherparepvec.</p>
<p><b>2) Paralleles Verfahren Nivolumab + Ipilimumab 2018-06-15-D370:</b></p>	

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den durch Fristsetzung parallel laufenden Verfahren wird nur eine Patientengruppe betrachtet. Die Patientengruppe vorbehandelte Patienten und Patienten mit BRAF Mutationen werden nicht erneut bewertet. Diese beiden Patientengruppen haben keinen Zusatznutzen.</p> <p>Inwieweit ist es in dem neuen Verfahren 2018-07-01-D372 welche die gleiche Kombination untersucht, überhaupt noch möglich einen Zusatznutzen für die Patientengruppe vorbehandelte, bzw. Patienten mit BRAF Mutationen zu erhalten?</p> <p>Wenn jetzt ein Zusatznutzen für eine der beiden Patientenpopulationen erteilt wird, muss dann nicht auch bei dem Verfahren 2016-06-15-D241 eine Änderung der Bewertung durchgeführt werden? <b>[2]</b></p>	<p>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).</p> <p>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 Bewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.</p>
<p>3) <b>Wäre eine Zusammenfassung der Verfahren 2018-06-15-D370 und 2018-07-01-D372 unter Ressourcenschonung sinnvoll gewesen?</b> Beide Verfahren wurden bereits gemeinsam mündlich verhandelt.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

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

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

**Literaturverzeichnis:**

**[1] Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vorgang: 2018-07-01-D-372 Ipilimumab**

**[2] Screenshot zum Nutzenbewertungsverfahren Nivolumab Melanom in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf**

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

Datum	22.10.2018
Stellungnahme zu	Ipilimumab (Yervoy®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.10.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Ipilimumab (Yervoy®) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen. Das neue Anwendungsgebiet entspricht dabei dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, welches bereits vom G-BA (teilweise mehrfach) bewertet wurde. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für die (1a) nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib fest. Für die (1b) nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp legt der G-BA Pembrolizumab oder Nivolumab fest. Für (2) vorbehandelte Patienten wurde eine patienten-individuelle Therapie (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin) festgelegt.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung unterschied das IQWiG drei Fragestellungen, die der zVT-Festlegung entsprechen. Für (1a) nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation sah das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein hierzu vom</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hersteller vorgelegter indirekter Vergleich wurde nicht akzeptiert. Für (1b) nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp sah das IQWiG einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Seine Einschätzung leitete das IQWiG aus negativen Effekten bei kognitiver Funktion und bei Nebenwirkungen ab. Die Bewertung entspricht dabei der vor zwei Wochen bereits veröffentlichten Neubewertung dieses Teilanwendungsgebiets für Nivolumab. Für (2) sah das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für diese Fragestellungen seine keine relevanten Daten vorgelegt worden.</p>	
<p><b>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</b></p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt der Zulassungsstudie liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein 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.</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>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 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.</p> <p>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>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 berücksichtigt.</p> <p>In der Nutzenbewertung das 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>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>	<p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab bezieht sich auf die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.</p> <p>Die entsprechenden, relevanten Teilpopulationen der Studie CA209-067 umfassen im Ipilimumab/Nivolumab-Arm 213 Patienten und im Nivolumab-Arm 216 Patienten. Bei Studie</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CA209-038 im Ipilimumab/Nivolumab-Arm 13 Patienten im dritten Studienteil bzw. drei Patienten im vierten Studienteil und im Nivolumab-Arm jeweils sieben Patienten im dritten und vierten Studienteil.</p> <p>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.</p> <p>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. Der Zusatznutzen von Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist gegenüber einer Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib oder Dabrafenib und Trametinib bisher nicht belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde keine direkt vergleichende Evidenz zur Beantwortung dieser Fragestellung vorgelegt. Die optimale Therapiesequenz dieser beiden Behandlungsansätze bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist unklar.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde und den Vorgaben der AM-NutzenV</b></p> <p>Die Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen bei nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde und den Vorgaben der AM-NutzenV.</p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der Zulassungsstudie. Damit verstößt die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Hinweis auf einen geringeren Nutzen) gegen die Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht.</p> <p>Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichs-therapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</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-wt- 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. 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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>

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

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.5 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	22.10.2019
Stellungnahme zu	Ipilimumab 2018-07-01-D-372
Stellungnahme von	Pierre Fabre Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse zum Zusatznutzen:</p> <p>Durch Subgruppenbildung werden einige der zu untersuchenden Populationen sehr klein. Statistisch ist, bis auf dramatische Effekte kaum Signifikanz zu erzielen. Dies liegt in der Natur der Sache begründet: Um „dramatische Effekte“ zu beurteilen bedarf es nur kleiner Studienpopulationen. Bewertungen von Schrittinnovationen sind nur mit größeren Strichprobenumfängen und dem gegebenen Instrumentarium des IQWiG möglich. Insbesondere bei Erkrankungen mit nur wenigen Patienten und dadurch bedingt kleinen Studienpopulationen sind bei Schrittinnovationen kaum Signifikanzen zu erwarten.</p> <p>Zum Zeitpunkt einer frühen Nutzenbewertung können nicht immer, für alle gebildeten Subgruppen, ausreichend große Studienpopulationen für ein signifikantes Ergebnis vorliegen. Dies ist – wie schon beschrieben – durch die Statistik selbst begründet, und zudem auch dem Umstand geschuldet, dass die Bildung von Subgruppen und die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie oft nach Studienbeginn oder sogar erst nach Studienabschluss erfolgt. Diesen Umständen sind unseres Erachtens in der Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren, sowie generell im Rahmen der frühen Nutzenbewertung stärker Rechnung zu tragen.</p>	<p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab bezieht sich auf die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.</p> <p>Die entsprechenden, relevanten Teilpopulationen der Studie CA209-067 umfassen im Ipilimumab/Nivolumab-Arm 213 Patienten und im Nivolumab-Arm 216 Patienten. Bei Studie CA209-038 im Ipilimumab/Nivolumab-Arm 13 Patienten im dritten Studienteil bzw. drei Patienten im vierten Studienteil und im Nivolumab-Arm jeweils sieben Patienten im dritten und vierten Studienteil.</p> <p>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.</p> <p>Diesem Vorgehen folgt der G-BA auch weiterhin nicht. Einerseits kann aus einem nicht signifikanten Interaktionstest nicht auf die</p>

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gleichheit der Teilpopulationen geschlossen werden, andererseits stellt Nivolumab für die Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Der Zusatznutzen von Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist gegenüber einer Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib oder Dabrafenib und Trametinib bisher nicht belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde keine direkt vergleichende Evidenz zur Beantwortung dieser Fragestellung vorgelegt. Die optimale Therapiesequenz dieser beiden Behandlungsansätze bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor ist unklar.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## 5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Datum	22. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Ipilimumab
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das Verfahren zu Ipilimumab (Yervoy®) in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wird parallel zur Neubewertung von Nivolumab nach Fristablauf durchgeführt. Der G-BA hat insgesamt 3 Subgruppen gebildet, unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt 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><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG mit Bewertungsvorschlägen</i></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th>ZVT</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Subgruppen</th> <th></th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nicht vorbehandelt</td> <td>BRAF V600 Mutation</td> <td>Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>								G-BA		ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen			Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nicht vorbehandelt	BRAF V600 Mutation	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-
G-BA		ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																							
Subgruppen			Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																						
nicht vorbehandelt	BRAF V600 Mutation	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-																						

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	BRAF V600 Wildtyp	Pembrolizumab <u>oder</u> Nivolumab			geringer als Vergleichstherapie	Hinweis	
vorbehandelt	alle	Patienten-individuelle Therapie			nicht belegt	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bei nicht-vorbehandelten Patienten ist ein PD-1/PD-L1-Inhibitor geeignet, unabhängig vom BRAF V600-Mutationsstatus. Bei Patienten mit BRAF V600-Mutation besteht zusätzlich die Option der gezielten Therapie mit einer Kombination aus einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor. Bei vorbehandelten Patienten wird eine Patienten-individuelle Therapie als ZVT der Heterogenität des Patientenkollektiv und der Vortherapien gerecht.</li> <li>• Unsere Anmerkungen zum Zusatznutzen der Kombination Ipilimumab + Nivolumab versus Nivolumab entsprechen denen unserer Stellungnahme vom 8. Oktober 2018 zur Neubewertung von Nivolumab nach erneutem Fristablauf (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-375, IQWiG Bericht Nr. 665):             <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</li> </ul> </li> </ul>							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberlebenszeit wird durch einen vermehrten Einsatz von Ipilimumab in der Postprogressionstherapie des Nivolumab-Arms beeinträchtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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%. 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.</li> <li>○ Aufgrund der guten Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren mit hohen Überlebensraten werden diese Arzneimittel auch bei Patienten mit BRAF V600 Mutation in der Erstlinientherapie eingesetzt.</li> <li>○ Unklar ist die Wirksamkeit der Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab in der Zweitlinientherapie, da nur wenige Patienten in die Zulassungsstudie aufgenommen wurden.</li> <li>○ Unklar ist die Wirksamkeit von Ipilimumab und von Nivolumab auch, wenn Nivolumab bereits in einer vorherigen Therapiephase eingesetzt wurde.</li> </ul>	

## 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>2. Vorbehandelte Patienten</b></p> <p>Wegen der Überlappung der Inhalte zu unserer Stellungnahme vom 8. Oktober 2018 im Verfahren mit der Vorgangsnummer 2018-06-15-D-375, IQWiG Bericht Nr. 665, verzichten wir auf Redundanz und fokussieren auf die zusätzlichen Inhalte.</p> <p>Daten einer separaten Auswertung von vorbehandelten Patienten liegen leider nicht vor. Aussagen zur Wirksamkeit, zur Sicherheit und zur Quantifizierung eines Zusatznutzens der Kombination Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Nivolumab sind deshalb nicht möglich.</p>	<p>Für vorbehandelte Patienten ist der Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>
	<p><b>3. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das Verfahren zu diesem neuen Anwendungsgebiet von Ipilimumab in Form einer Kombinationstherapie von Nivolumab/Ipilimumab in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms wird mit der Neubewertung des Kombinationspartner Nivolumab zusammengefasst. Zur Vermeidung unnötiger Redundanz verweisen wir auf unsere Stellungnahme zu Nivolumab vom 8. Oktober 2018.</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</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>die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3-4) sowie Abbruch wegen UE feststellen. Zudem sind statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab 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-wt- 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</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>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.</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)
		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.

## Literaturverzeichnis

1. 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)
2. 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)

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 Eingangsstatements 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 Medizinerinnen 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, wenngleich 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 Dermatoonkologe 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, Pembrolizumab 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 angeklungen: 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 allein 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 Onkology* 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 Onkology* 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 SOCs und PTs 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 herzuleiten, 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. 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.	

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

## 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>	

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 11: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 – zeitabhängiges Cox-Modell</i></p> <table border="1" data-bbox="392 598 1232 973"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 598 728 790" rowspan="2">48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018</th> <th colspan="2" data-bbox="739 598 1232 646">Nivo+Ipi vs. Nivo</th> </tr> <tr> <th data-bbox="739 646 974 790">HR ≤ 12,5 Monate<sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)</th> <th data-bbox="985 646 1232 790">HR &gt; 12,5 Monate<sup>(1)</sup> (95 %-KI) (85 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 790 728 869"><b>Gesamtpopulation</b></td> <td data-bbox="739 790 974 869">1,081 (0,797; 1,468)</td> <td data-bbox="985 790 1232 869">0,646 (0,466; 0,895)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 869 728 973"><b>BRAFwt-Teilpopulation</b></td> <td data-bbox="739 869 974 973">1,124 (0,791; 1,597) (0,868; 1,455)</td> <td data-bbox="985 869 1232 973">0,656 (0,442; 0,974) (0,491; 0,877)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="392 981 1232 1045">HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; Nivo = Nivolumab</p> <p data-bbox="392 1045 1232 1109">(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)											

<p>Unerwünschte Ereignisse vom Grad 5, Modul 4, Anhang 4G [1]</p>	<p>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.</p> <p>Diese Todesfälle, die von der AkdÄ zitiert wurden, stammen aus einer Tabelle nach SOC/PT im Appendix des Modul 4 der Nutzen-dossiers 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 autoimmune myocarditis, approximately 2 months after receiving a single dose of anti-PD-1 therapy outside the context of the trial.”</li> </ol>	
---	---	--

	<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-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</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)
	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.	

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

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

Tabelle 12: 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)

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>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)
<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>(1) BRAF-Status laut IVRS.</p> <p>(2) Nur Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie berücksichtigt. Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie.</p>				

Tabelle 13: 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)

<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>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>	<i>Nivo+Ipi N = 213</i>	<i>Nivo N = 216</i>	<i>Nivo+Ipi N = 143</i>	<i>Nivo N = 155</i>
<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 14: 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 15: 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 (%)
<b>SOC</b> <b>PT<sup>(1)</sup></b>				
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.

### **3. 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: 2018-07-01-D-372 Ipilimumab**

Stand: August 2018

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

### Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen

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

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

- Strahlentherapie

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

- Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Dabrafenib: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 7. April 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Dabrafenib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nivolumab: Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nivolumab (Melanom, in Kombination mit Ipilimumab, Neubewertung nach Fristablauf):

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

### Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen

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

	<p>Beschluss vom 7. Dezember 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ipilimumab	YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.
Cobimetinib L01XE38 Cotellic®	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dacarbazin L01AX04 z. B. Detimedac®	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) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Talimogen laherparepvec 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
Trametinib L01XE25 Mekinist®	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Inhaltsverzeichnis**

<u>Abkürzungsverzeichnis</u> .....	7
<u>1 Indikation</u> .....	9
<u>2 Systematische Recherche</u> .....	9
<u>3 Ergebnisse</u> .....	10
<u>3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse</u> .....	10
<u>3.2 Cochrane Reviews</u> .....	16
<u>3.3 Systematische Reviews</u> .....	21
<u>3.4 Leitlinien</u> .....	48
<u>4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</u> .....	63
<u>Referenzen</u> .....	4

## Abkürzungsverzeichnis

(S)AE	(Serious) adverse events
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	complete response
Dab	Dabrafenib
Dac/ DTIC	Dacarbazine;
DAHTA	DAHTA Datenbank
DCR	disease control rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
Int	Intetumumab
Ipi	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MM	Malignant Melanoma
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Niv	Nivolumab
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PD	progressive disease
Pem	Pembrolizumab
PFS	progression-free survival
PR	Partial response

RR	Relatives Risiko
SD	stable disease
Sel	Selumetinib
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
Vem	Vemurafenib
WHO	World Health Organization

## **Indikation**

Zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen.

## **Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Melanom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.03.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1202 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Nachträglich wurden 10 Referenzen des G-BA (Geltende Fassungen der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII) aufgenommen. Insgesamt ergab dies 44 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Ergebnisse

### IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2014 [14].**

Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib, Beschluss vom 6. März 2014 (gültig bis: unbefristet)

Siehe auch IQWiG, 2013 [33].

#### **Anwendungsgebiet**

Vemurafenib (Zelboraf®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

#### **Vergleichstherapie**

Dacarbazin.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2016 [11].**

Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab, Beschluss vom 4. Februar 2016 (gültig bis: unbefristet)

Siehe auch IQWiG, 2015 [30] & IQWiG, 2016 [29]

#### **Anwendungsgebiet**

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

#### **Vergleichstherapie**

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutiertem Tumor: Vemurafenib

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

Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutiertem Tumor: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Vorbehandelte Patienten: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2016 [6].**

Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: Melanom in Kombination mit Trametinib), Beschluss vom 17. März 2016 (gültig bis: unbefristet)

Siehe auch IQWiG, 2015 [22] & IQWiG, 2016 [23]

**Anwendungsgebiet**

Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

**Vergleichstherapie**

Vemurafenib

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2016 [13].**

Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib, Beschluss vom 17. März 2016 (gültig bis: unbefristet)

Siehe auch IQWiG, 2016 [32] & IQWiG, 2016 [23]

**Anwendungsgebiet**

Trametinib ist angezeigt in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.

**Vergleichstherapie**

Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation: Vemurafenib

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation: Vemurafenib

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2016 [8].**

Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom), Beschluss vom 5. Juni 2014 / 7. April 2016 (gültig bis: unbefristet)

Siehe auch IQWiG, 2014 [18,24].

**Anwendungsgebiet**

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.*

**Vergleichstherapie**

Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: Dacarbazin

Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom: Vemurafenib

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [5].**

Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cobimetinib, Beschluss vom 2. Juni 2016 (gültig bis: unbefristet)

Siehe auch IQWiG, 2016 [20] & IQWiG, 2016 [19]

**Anwendungsgebiet**

Cobimetinib (Cotellic®) wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

**Vergleichstherapie**

Vemurafenib

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

**G-BA, 2016 [7].**

Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib, Beschluss vom 3. April 2014 / 16. Juni 2016 (gültig bis: unbefristet)

Siehe auch IQWiG, 2013 [21] & IQWiG, 2014 [17]

### **Anwendungsgebiet**

Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

### **Vergleichstherapie**

Vemurafenib

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [10].**

Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab, Beschluss vom 7. Januar 2016 / 15. Dezember 2016 (gültig bis: unbefristet)

Siehe auch IQWiG, 2015 [25] & IQWiG, 2015 [26]

### **Anwendungsgebiet**

OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

### **Vergleichstherapie**

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Dacarbazin oder Ipilimumab

Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Vorbehandelte Patienten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [12].**

Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talimogen laherparepvec, Beschluss vom 15. Dezember 2016 (gültig bis: unbefristet)

Siehe auch IQWiG, 2016 [31].

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Vergleichstherapie**

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Pembrolizumab oder Nivolumab

Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Vorbehandelte Patienten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2017 [9].**

Geltende Fassung 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), Beschluss vom 15. Dezember 2016 / 7. Dezember 2017

*Hinweis: Gültig bis: Patientengruppe 1b) 15.06.2018, Patientengruppe 1a), 2) unbefristet*

Siehe auch IQWiG, 2016 [27] & IQWiG, 2016 [28]

### **Anwendungsgebiet**

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

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

*[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab]*

### **Vergleichstherapie**

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Nivolumab oder Pembrolizumab

Vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Vorbehandelte Patienten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Cochrane Reviews

---

**Pasquali S et al., 2018 [40].**

Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma

### **Fragestellung**

to assess the beneficial and harmful effects of systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma.

### **Methodik**

#### Population:

People with unresectable lymph node metastasis (AJCC TNM stage IIIC) and distant metastatic (AJCC TNM stage IV) cutaneous melanoma. No restrictions in terms of age, sex, drug dosage, radiologic examination, or treatment duration were applied.

#### Intervention/Komparator:

All comparisons of systemic therapies for the treatment of metastatic cutaneous melanoma, including:

- polychemotherapy (experimental arm) versus single-agent chemotherapy (comparator arm);
- biochemotherapy (experimental arm) versus chemotherapy (comparator arm);
- immune checkpoint inhibitors (experimental arm) versus any other agent (comparator arm);
- small-molecule targeted drugs (experimental arm) versus any other agent (comparator arm);
- chemotherapy plus other agents (e.g. anti-angiogenic drugs) (experimental arm) versus chemotherapy alone (comparator arm); and
- Other comparisons (e.g. single agent chemotherapy versus other single agent chemotherapy).

#### Endpunkt:

Primary: Overall survival; Progression-free survival; toxicity

Secondary: Tumour response; Quality of life; Economic evaluation

#### Recherche/Suchzeitraum:

Up to October 2017: the Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase and LILACS.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

We included 122 RCTs (28,561 participants). Of these, 83 RCTs, encompassing 21 different comparisons, were included in metaanalyses. Most interventions were compared with chemotherapy.

### Charakteristika der Population:

Included participants were men and women with a mean age of 57.5 years who were recruited from hospital settings. 29 studies included people whose cancer had spread to their brains. Interventions were categorised into five groups: conventional chemotherapy (including single agent and polychemotherapy), biochemotherapy (combining chemotherapy with cytokines such as interleukin-2 and interferon-alpha), immune checkpoint inhibitors (such as anti-CTLA4 and anti-PD1 monoclonal antibodies), small molecule targeted drugs used for melanomas with specific gene changes (such as BRAF inhibitors and MEK inhibitors), and other agents (such as anti-angiogenic drugs).

### Qualität der Studien:

Overall, the risk of bias of the included trials can be considered as limited. When considering the 122 trials included in this review and the seven types of bias we assessed, we performed 854 evaluations only seven of which (< 1%) assigned high risk to six trials.

### Studienergebnisse:

When compared to single agent chemotherapy, the combination of multiple chemotherapeutic agents (polychemotherapy) did not translate into significantly better survival (OS: 6 studies, 594 participants; high-quality evidence; progression-free survival: 5 studies, 398 participants; high-quality evidence).

Those who received combined treatment are probably burdened by higher toxicity rates (RR 1.97, 95%CI 1.44 to 2.71, 3 studies, 390 participants; moderate-quality evidence). (We defined toxicity as the occurrence of grade 3 (G3) or higher adverse events according to the World Health Organization scale.)

Compared to chemotherapy, biochemotherapy (chemotherapy combined with both interferon-alpha and interleukin-2) improved progression-free survival (HR 0.90, 95% CI 0.83 to 0.99, 6 studies, 964 participants; high-quality evidence), but did not significantly improve overall survival (7 studies, 1317 participants; high-quality evidence).

Biochemotherapy had higher toxicity rates (RR 1.35, 95% CI 1.14 to 1.61, 2 studies, 631 participants; high-quality evidence).

With regard to immune checkpoint inhibitors, anti-CTLA4 monoclonal antibodies plus chemotherapy probably increased the chance of progression-free survival compared to chemotherapy alone (HR 0.76, 95% CI 0.63 to 0.92, 1 study, 502 participants; moderate quality evidence), but may not significantly improve overall survival (2 studies, 1157 participants; low quality evidence).

Compared to chemotherapy alone, anti-CTLA4 monoclonal antibodies is likely to be associated with higher toxicity rates (RR 1.69, 95% CI 1.19 to 2.42, 2 studies, 1142 participants; moderate-quality evidence).

Compared to chemotherapy, anti-PD1 monoclonal antibodies (immune checkpoint inhibitors) improved overall survival (HR 0.42, 95% CI 0.37 to 0.48, 1 study, 418 participants; high-quality evidence) and probably improved progression-free survival (HR 0.49, 95% CI 0.39 to 0.61, 2 studies, 957 participants; moderate-quality evidence).

Anti-PD1 monoclonal antibodies may also result in less toxicity than chemotherapy (RR 0.55, 95% CI 0.31 to 0.97, 3 studies, 1360 participants; low-quality evidence).

Anti-PD1 monoclonal antibodies performed better than anti-CTLA4 monoclonal antibodies in terms of overall survival (HR 0.63, 95% CI 0.60 to 0.66, 1 study, 764 participants; high-quality evidence) and progression-free survival (HR 0.54, 95%CI 0.50 to 0.60, 2 studies, 1465 participants; high-quality evidence).

Anti-PD1 monoclonal antibodies may result in better toxicity outcomes than anti-CTLA4 monoclonal antibodies (RR 0.70, 95% CI 0.54 to 0.91, 2 studies, 1465 participants; low-quality evidence).

Compared to anti-CTLA4 monoclonal antibodies alone, the combination of anti-CTLA4 plus anti-PD1 monoclonal antibodies was associated with better progression-free survival (HR 0.40, 95% CI 0.35 to 0.46, 2 studies, 738 participants; high-quality evidence).

There may be no significant difference in toxicity outcomes (2 studies, 764 participants; low-quality evidence) (no data for overall survival were available).

The class of small-molecule targeted drugs, BRAF inhibitors (which are active exclusively against BRAF-mutated melanoma), performed better than chemotherapy in terms of overall survival (HR 0.40, 95%CI 0.28 to 0.57, 2 studies, 925 participants; high-quality evidence) and progression-free survival (HR 0.27, 95% CI 0.21 to 0.34, 2 studies, 925 participants; high-quality evidence), and there may be no significant difference in toxicity (2 studies, 408 participants; low-quality evidence).

Compared to chemotherapy, MEK inhibitors (which are active exclusively against BRAF-mutated melanoma) may not significantly improve overall survival (3 studies, 496 participants; low-quality evidence), but they probably lead to better progression-free survival (HR 0.58, 95%CI 0.42 to 0.80, 3 studies, 496 participants; moderate-quality evidence).

However, MEK inhibitors probably have higher toxicity rates (RR 1.61, 95% CI 1.08 to 2.41, 1 study, 91 participants; moderate-quality evidence).

Compared to BRAF inhibitors, the combination of BRAF plus MEK inhibitors was associated with better overall survival (HR 0.70, 95% CI 0.59 to 0.82, 4 studies, 1784 participants; high-quality evidence). BRAF plus MEK inhibitors was also probably better in terms of progression-free survival (HR 0.56, 95% CI 0.44 to 0.71, 4 studies, 1784 participants; moderate-quality evidence), and there appears likely to be no significant difference in toxicity (4 studies, 1774 participants; moderate-quality evidence).

Compared to chemotherapy, the combination of chemotherapy plus anti-angiogenic drugs was probably associated with better overall survival (HR 0.60, 95% CI 0.45 to 0.81; moderate-quality evidence) and progression-free survival (HR 0.69, 95% CI 0.52 to 0.92; moderate-quality evidence). There may be no difference in terms of toxicity (low-quality evidence). All results for this comparison were based on 324 participants from 2 studies.

Network meta-analysis focused on chemotherapy as the common comparator and currently approved treatments for which high- to moderate-quality evidence of efficacy (as represented by treatment effect on progression-free survival) was available (based on the above results) for: biochemotherapy (with both interferon-alpha and interleukin-2); anti-CTLA4 monoclonal antibodies; anti-PD1 monoclonal antibodies; anti-CTLA4 plus anti-PD1 monoclonal antibodies; BRAF inhibitors; MEK inhibitors, and BRAF plus MEK inhibitors. Analysis (which included 19 RCTs and 7632 participants) generated 21 indirect comparisons.

The best evidence (moderate-quality evidence) for progression-free survival was found for the following indirect comparisons:

- both combinations of immune checkpoint inhibitors (HR 0.30, 95% CI 0.17 to 0.51) and small-molecule targeted drugs (HR 0.17, 95% CI 0.11 to 0.26) probably improved progression-free survival compared to chemotherapy;
- both BRAF inhibitors (HR 0.40, 95% CI 0.23 to 0.68) and combinations of small-molecule targeted drugs (HR 0.22, 95% CI 0.12 to 0.39) were probably associated with better progression-free survival compared to anti-CTLA4 monoclonal antibodies;
- biochemotherapy (HR 2.81, 95% CI 1.76 to 4.51) probably lead to worse progression-free survival compared to BRAF inhibitors; • the combination of small-molecule targeted drugs probably improved progression-free survival (HR 0.38, 95% CI 0.21 to 0.68) compared to anti-PD1 monoclonal antibodies;
- both biochemotherapy (HR 5.05, 95% CI 3.01 to 8.45) and MEK inhibitors (HR 3.16, 95% CI 1.77 to 5.65) were probably associated with worse progression-free survival compared to the combination of small-molecule targeted drugs; and
- biochemotherapy was probably associated with worse progression-free survival (HR 2.81, 95% CI 1.54 to 5.11) compared to the combination of immune checkpoint inhibitors.

The best evidence (moderate-quality evidence) for toxicity was found for the following indirect comparisons:

- combination of immune checkpoint inhibitors (RR3.49, 95%CI 2.12 to 5.77) probably increased toxicity compared to chemotherapy;
- combination of immune checkpoint inhibitors probably increased toxicity (RR 2.50, 95% CI 1.20 to 5.20) compared to BRAF inhibitors;
- the combination of immune checkpoint inhibitors probably increased toxicity (RR 3.83, 95% CI 2.59 to 5.68) compared to anti-PD1 monoclonal antibodies; and
- biochemotherapy was probably associated with lower toxicity (RR 0.41, 95% CI 0.24 to 0.71) compared to the combination of immune checkpoint inhibitors.

Network meta-analysis-based ranking suggested that the combination of BRAF plus MEK inhibitors is the most effective strategy in terms of progression-free survival, whereas anti-PD1 monoclonal antibodies are associated with the lowest toxicity.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

We found high-quality evidence that many treatments offer better efficacy than chemotherapy, especially recently implemented treatments, such as small-molecule targeted drugs, which are used to treat melanoma with specific gene mutations. Compared with chemotherapy, biochemotherapy (in this case, chemotherapy combined with both interferon-alpha and interleukin-2) and BRAF inhibitors improved progression-free survival; BRAF inhibitors (for BRAF-mutated melanoma) and anti-PD1 monoclonal antibodies improved overall survival. However, there was no difference between polychemotherapy and monochemotherapy in terms of achieving progression-free survival and overall survival. Biochemotherapy did not significantly improve overall survival and has higher toxicity rates compared with chemotherapy.

There was some evidence that combined treatments worked better than single treatments: anti-PD1 monoclonal antibodies, alone or with anti-CTLA4, improved progression-free survival compared with anti-CTLA4 monoclonal antibodies alone. Anti-PD1 monoclonal antibodies

performed better than anti-CTLA4 monoclonal antibodies in terms of overall survival, and a combination of BRAF plus MEK inhibitors was associated with better overall survival for BRAF-mutated melanoma, compared to BRAF inhibitors alone.

The combination of BRAF plus MEK inhibitors (which can only be administered to people with BRAF-mutated melanoma) appeared to be the most effective treatment (based on results for progression-free survival), whereas anti-PD1 monoclonal antibodies appeared to be the least toxic, and most acceptable, treatment.

Evidence quality was reduced due to imprecision, between-study heterogeneity, and substandard reporting of trials. Future research should ensure that those diminishing influences are addressed. Clinical areas of future investigation should include the longer-term effect of new therapeutic agents (i.e. immune checkpoint inhibitors and targeted therapies) on overall survival, as well as the combination of drugs used in melanoma treatment; research should also investigate the potential influence of biomarkers.

## Systematische Reviews

---

**Devji T et al., 2017 [4].**

Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

### **Fragestellung**

to estimate the relative efficacy and safety of systemic therapies for advanced, treatment-naive, BRAF-mutated melanoma.

### **Methodik**

#### Population:

treatment-naive adult patients with unresectable lymph node metastasis or distant metastatic melanoma (based on proven efficacy of immunotherapy in melanoma regardless of BRAF mutation status, immunotherapy studies in BRAF mixed or BRAF wild-type population were included).

#### Intervention:

either targeted (BRAF or MEK) or an immune checkpoint (CTLA-4 or PD-1) inhibitor therapy

#### Komparator:

k.A.

#### Endpunkt:

OS, PFS, objective response rate (ORR) and serious adverse events (SAE)

#### Recherche/Suchzeitraum:

MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Registry of Controlled Trials until April 29, 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias Tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

15 RCTs, 6662 patients

#### Qualität der Studien:

overall risk of bias was low

#### Studienergebnisse:

OS (13 trials, 5361 patients):

- BRAF/MEK and PD-1 associated with improved OS benefit compared with all other treatments except CTLA-4/GM-CSF
- no significant difference in OS between BRAF/MEK and PD-1 (HR, 1,02; 95% CrI: 0,72-1,45)

**A** Overall survival

<b>BRAF</b>										
0.69 (0.59-0.82)	<b>BRAF/MEK</b>									
1.22 (0.94-1.58)	1.76 (1.29-2.40)	<b>CTLA-4</b>								
0.99 (0.75-1.32)	1.43 (1.03-2.00)	0.81 (0.64-1.05)	<b>CTLA-4/CHEMO</b>							
0.90 (0.50-1.64)	1.31 (0.70-2.43)	0.74 (0.44-1.26)	0.91 (0.51-1.64)	<b>CTLA-4/GM-CSF</b>						
1.94 (1.29-2.92)	2.81 (1.80-4.37)	1.59 (1.08-2.34)	1.96 (1.31-2.92)	2.15 (1.12-4.13)	<b>MEK</b>					
1.47 (0.96-2.26)	2.12 (1.33-3.36)	1.20 (0.80-1.80)	1.47 (0.97-2.26)	1.62 (0.83-3.15)	0.75 (0.45-1.27)	<b>MEK/CHEMO</b>				
0.71 (0.52-0.96)	1.02 (0.72-1.45)	0.58 (0.47-0.71)	0.71 (0.53-0.96)	0.78 (0.44-1.38)	0.36 (0.24-0.55)	0.48 (0.31-0.75)	<b>PD-1</b>			
1.44 (1.17-1.77)	2.08 (1.59-2.71)	1.18 (1.01-1.38)	1.45 (1.19-1.76)	1.59 (0.92-2.76)	0.74 (0.52-1.06)	0.98 (0.68-1.42)	2.04 (1.62-2.57)	<b>CHEMO</b>		

PFS (14 trials, 6738 patients):

advantage of BRAF/MEK compared with all other treatment strategies

**B** Progression-free survival

<b>BRAF</b>										
0.58 (0.51-0.66)	<b>BRAF/MEK</b>									
2.13 (1.52-2.97)	3.65 (2.56-5.21)	<b>CTLA-4</b>								
2.05 (1.58-2.66)	3.52 (2.63-4.71)	0.96 (0.68-1.36)	<b>CTLA-4/CHEMO</b>							
2.19 (1.30-3.69)	3.76 (2.19-6.44)	1.03 (0.69-1.54)	1.07 (0.63-1.82)	<b>CTLA-4/GM-CSF</b>						
2.89 (1.99-4.17)	4.96 (3.34-7.32)	1.36 (0.88-2.09)	1.41 (0.96-2.07)	1.32 (0.73-2.39)	<b>MEK</b>					
1.84 (1.27-2.66)	3.15 (2.13-4.68)	0.86 (0.56-1.33)	0.90 (0.61-1.31)	0.84 (0.46-1.52)	0.64 (0.40-1.01)	<b>MEK/CHEMO</b>				
1.16 (0.86-1.57)	1.99 (1.44-2.76)	0.55 (0.48-0.63)	0.57 (0.41-0.77)	0.53 (0.35-0.82)	0.40 (0.27-0.61)	0.63 (0.42-0.96)	<b>PD-1</b>			
0.87 (0.61-1.24)	1.49 (1.03-2.18)	0.41 (0.34-0.49)	0.42 (0.29-0.61)	0.40 (0.26-0.62)	0.30 (0.19-0.47)	0.98 (0.30-0.75)	0.75 (0.62-0.91)	<b>PD-1/CTLA-4</b>		
2.70 (2.27-3.20)	4.63 (3.73-5.74)	1.27 (0.95-1.69)	1.32 (1.08-1.60)	1.23 (0.75-2.03)	0.93 (0.67-1.30)	1.47 (1.06-2.04)	2.32 (1.81-2.98)	3.11 (2.26-4.25)	<b>CHEMO</b>	

ORR (13 trials, 5580 patients):

- BRAF/MEK was associated with a higher ORR compared compared with BRAF alone (OR (95 % CrI) = 2,00 (1,64; 2,45))
- BRAF/MEK & BRAF advantage compared with all other treatments (BRAF/MEK vs PD-1/CTLA-4 OR (95 % CrI) = 0,26 (0,14; 0,48))

**C** Objective response rate

BRAf																				
2.00 (1.64-2.45)	BRAf/MEK																			
0.08 (0.05-0.14)	0.04 (0.02-0.07)	CTLA-4																		
0.11 (0.06-0.21)	0.05 (0.03-0.11)	1.35 (0.70-2.65)	CTLA-4/CHEMO																	
0.04 (0.01-0.13)	0.02 (0.01-0.07)	0.50 (0.15-1.58)	0.37 (0.11-1.24)	MEK																
0.16 (0.07-0.35)	0.08 (0.03-0.18)	1.95 (0.90-4.36)	1.45 (0.60-3.49)	3.89 (1.08-15.01)	MEK/CHEMO															
0.28 (0.16-0.49)	0.14 (0.08-0.25)	3.54 (2.59-4.86)	2.62 (1.35-5.08)	7.03 (2.24-23.68)	1.82 (0.81-3.97)	PD-1														
0.52 (0.28-0.94)	0.26 (0.14-0.48)	6.45 (4.67-8.94)	4.77 (2.37-9.57)	12.82 (3.99-43.88)	3.30 (1.44-7.50)	1.82 (1.34-2.47)	PD-1/CTLA-4													
0.07 (0.05-0.10)	0.03 (0.02-0.05)	0.87 (0.59-1.28)	0.64 (0.37-1.09)	1.72 (0.58-5.47)	0.44 (0.22-0.88)	0.24 (0.17-0.36)	0.13 (0.09-0.21)	CHEMO												

SAE (8 trials, 4395 patients):

- o range: 38,4 % for chemotherapy to 68,7% for CTLA-4/PD-1
- o no significant difference between chemotherapy and PD-1 (OR (95 % CrI) = 1,00 (0,74; 1,34))
- o among immunotherapy: CTLA-4/PD-1 higher risk of SAE compared with CTLA-4 (OR (95 % CrI) =1,63 (1,19;2,26)) and PD-1 (OR (95 % CrI) =2,99 (2,18; 4,12))
- o BRAF/MEK associated with lower risk of SAE than BRAF (OR (95 % CrI) =0,84 (0,66; 1,06))

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

Compared with other treatments, BRAF/MEK and PD-1 inhibition significantly improved OS. The favorable safety profile of PD-1 inhibitors supports using this treatment option as first line therapy in circumstances where rapid response is not a priority.

*Kommentare zum Review*

- sparse networks for all outcomes -> imprecise estimates
- most direct comparisons based on a single trial
- ¾ of all treatment comparisons from indirect evidence alone
- publication bias could not be assessed

---

**Chen P et al., 2017 [3].**

Therapeutic efficacy and safety of combined BRAF and MEK inhibition in patients with malignant melanoma: a meta-analysis

Siehe auch Kim S et al. 2017 [36]

**Fragestellung**

The objective of this study was to conduct a meta-analysis of randomized controlled trials to compare the efficacy and adverse events risk between monotherapy and combination therapy.

## **Methodik**

### Population:

patients with melanoma or metastatic melanoma

### Intervention:

combined use of BRAF and MEK inhibitors

### Komparator:

single-agent BRAF inhibitor

### Endpunkt:

overall response rate (ORR), PFS, and OS, as well as adverse events

### Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed, EMBASE, and Cochrane Library electronic databases were searched for articles published from January 2000 to January 2017

### Qualitätsbewertung der Studien:

A modified Jadad scale was used to assess the quality of the included randomized studies. The scores of high-quality studies ranged from 4 to 8, whereas that of low-quality studies from 0 to 3. For non-randomized studies, the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale was used. Each study was graded as either of low quality (0–5) or high quality (6–9).

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

8 Studien, (davon 6 RCT), 2664 Patienten

### Qualität der Studien:

Mean score was 4.25 (range, 3–6), which indicates that the overall quality of the study was fair.

### Studienergebnisse:

#### Wirksamkeit:

- combination therapy significantly improved the ORR in comparison to monotherapy (RR: 1.34 [95% CI: 1.24–1.45],  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 13\%$ , 4 trials)
- PFS in combination therapy was significantly longer than that in monotherapy (HR: 0.58 [95% CI: 0.52–0.64],  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 20\%$ , 6 trials)
- combination therapy was associated with a significant enhancement of OS compared to monotherapy (HR: 0.70 [95% CI: 0.62–0.80],  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 0\%$ , 6 trials)

#### Unerwünschte Ereignisse:

Subgroup	Control		Analysis number	All-grade RR	95% CI	P-value
	Combined therapy	Monotherapy				
<b>Pyrexia</b>						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	2.00	1.40–2.84	0.0001
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	318	264	11, 16	2.22	1.76–2.81	<0.00001
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	1.17	0.85–1.61	0.32
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	2.51	2.00–3.15	<0.00001
<b>Nausea</b>						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	1.41	1.03–1.94	0.03
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	318	264	11, 16	1.64	1.03–2.62	0.04
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	1.63	1.24–2.15	0.0004
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	1.03	0.84–1.26	0.77
<b>Diarrhea</b>						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	1.50	1.08–2.06	0.01
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	527	475	11, 16	1.44	0.76–2.71	0.26
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	2.02	1.61–2.54	<0.0001
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	1.23	1.01–1.50	0.04
<b>Vomiting</b>						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	1.87	1.52–2.31	<0.0001
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	318	264	11, 16	1.94	1.28–2.94	0.002
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	1.75	1.16–2.65	0.008
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	1.90	1.41–2.56	<0.0001
<b>Arthralgia</b>						
Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF alone	922	852	11–14, 16	0.71	0.50–1.02	0.06
Dabrafenib+trametinib vs dabrafenib	527	475	11, 16	0.85	0.57–1.26	0.17
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib	254	239	12	0.81	0.64–1.03	0.08
Dabrafenib+trametinib vs vemurafenib	350	349	14	0.47	0.38–0.58	<0.0001

Abbreviations: RR, relative risk; MEK, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, this study shows that combined therapy of BRAF and MEK inhibitors may moderately improve the overall response, PFS, and OS, although it may increase the incidence of some adverse events. In addition, prompt and effective management of these adverse events might allow for the safer use of combination therapy. We believe that our results could provide a reference point for physicians in clinical practice and ensure the safety and efficacy of treatment regimen for melanoma patients.

### Kommentare zum Review

only eight studies met our inclusion criteria, and hence the small number of trials and low quality of most of the work could make the conclusion less convincing.

publication bias could not be completely excluded.

most researchers applied their personal experience in diagnosing the toxicities in the clinical trials, there were different judgements based on the same signs.

the treatment regimens and doses of drugs are different among the studies included in the meta-analysis, which led to significant heterogeneity of the data.

---

### Abdel-Rahman O et al., 2016 [1].

Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data

## **Fragestellung**

comparative systematic review and meta-analysis of the efficacy and toxicity of doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibitor in the management of BRAF-mutant advanced melanoma.

## **Methodik**

### Population:

adult patients with BRAF-mutant advanced malignant melanoma.

### Intervention:

Doublet BRAF/MEK inhibition

### Komparator:

Single-agent BRAF inhibition

### Endpunkt:

PFS, OS, ORR, and toxicities

### Recherche/Suchzeitraum:

01/1966-03/2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

Quality of the included studies was assessed by using Jadad scale

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

4/ 1775

### Qualität der Studien:

Qualitätsbewertung der Einzelstudien:

- Robert et al. 2015: Trametinib/dabrafenib combination vs. Vemurafenib, Jadad Score: 3 (open-label)
- Long et al. 2014: Trametinib/dabrafenib combination vs. dabrafenib + placebo, Jadad Score 5
- Flaherty et al 2012: Trametinib/dabrafenib combination vs. dabrafenib mono, Jadad Score: 3 (open label)
- Larkin et al 2014: Cobimetinib/vemurafenib combination vs. vemurafenib + placebo, Jadad Score: 4 (blinding method not described)

### Studienergebnisse:

Efficacy outcomes: doublet regimens versus BRAF-inhibitor monotherapy

- OR for ORR was 1.35 [95 % CI (1.16, 1.58); P = 0.0002]
- HR for PFS was 0.56 [95 % CI (0.49, 0.64); P<0.00001]
- HR for OS was 0.70 [95 % CI (0.58, 0.84); P = 0.0001]
- combination strategy is associated with a statistically significant enhancement in ORR, PFS and OS

- However, it has to be noted that OS meta-analysis derives from just two trials (as OS was reported in only two studies).

Toxicities doublet regimens versus BRAF-inhibitor monotherapy:

- The RR of all grade diarrhea was 1.30 [95 % CI (1.30, 1.49); P = 0.0002]; while for high grade diarrhea it was 5.50 [95 % CI (1.92, 15.74); P = 0.001]
- The RR of all grade hypertension was 1.22 [95 % CI (0.99, 1.52); P = 0.07]; while for high grade hypertension it was 0.78 [95 % CI (0.33, 1.82); P = 0.56]
- The RR of all grade decreased ejection fraction was 4.63 [95 % CI (2.56, 8.37); P = <0.00001]
- doublet regimens are associated with a significantly higher RR for all grade diarrhea, decreased ejection fraction, acneiform dermatitis and pyrexia as well as higher RR for high grade diarrhea. Paradoxically, BRAF-inhibitor monotherapy is associated with a higher RR for cutaneous SCC compared to doublet regimens.
- The RR of all grade hypertension is, however, on the margin of significance and may need further assessment.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis has demonstrated that combination of MEK/BRAF inhibitors is associated with higher ORR, PFS and OS. However, this comes at the expense of a higher risk of selected toxicities.

#### **Yun S et al., 2016 [44].**

Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials

#### **Fragestellung**

to determine the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in comparison with conventional regimens.

#### **Methodik**

##### Population:

patients with unresectable metastatic cutaneous melanoma

##### Intervention:

immune check point inhibitors (ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab [previously known as lambrolizumab])

##### Komparator:

chemotherapy or vaccination (dacarbazine, carboplatin, temozolomide, paclitaxel, or gp100)

##### Endpunkt:

6-month PFS, ORR, 1- year OS rate, grade 3/4 immune- related adverse events rate

##### Recherche/Suchzeitraum:

Relevant studies were identified by searching PubMed, EMBASE, and Cochrane database of systematic review up to Sep 2015.

### Qualitätsbewertung der Studien:

bias risk assessment using the Cochrane Collaboration tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

6 RCTs, 3196 patients

#### Qualität der Studien:

Four trials were double-blinded and two were open-label studies. Random sequence generation and allocation concealment were performed adequately in all studies. The adequacy of blinding was judged by whether treatment response was evaluated by a third person who did not know the treatment group of the patients. Four studies performed blinded assessments, but blinding was unclear in two studies.

#### Studienergebnisse:

Immune check point inhibitors were associated with

- higher 6- month PFS rate of 28.5% versus 17.7% (RR: 0.84, 95% CI: 0.76–0.93, P = 0.0004, I2 = 85%),
- 1- year OS rate of 51.2% versus 38.8% (RR: 0.72, 95% CI: 0.59–0.88, P = 0.001, I2 = 84%),
- higher ORR of 29.6% versus 17.7% (RR: 0.85, 95% CI: 0.76–0.95, P = 0.005, I2 = 89%)
- Grade 3/4 immune- related adverse events were more frequently associated with immune check point inhibitors at 13.7% versus 2.4% (RR: 6.74, 95% CI: 4.65–9.75, P < 0.0001, I2 = 0%)
- heterogeneity largely attributable to the experimental agent used (anti- CTLA- 4 vs. anti- PD- 1)
- Both anti- CTLA- 4 and anti- PD- 1 inhibitor treatments were associated with higher PFS rates when each treatment was compared to control, however, with a significant subgroup difference favoring nivolumab or pembrolizumab over ipilimumab or tremelimumab treatments (RR: 0.92 vs. 0.74, P < 0.00001)

Subgroup analyses

- BRAF mutation status did not have a statistically significant prognostic impact on ORR

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In a meta-analysis of randomized controlled trials with unresectable cutaneous metastatic melanoma patients, agents targeting immune checkpoints were associated with better PFS, OS, and ORR compared to conventional treatments. Subgroup analyses showed that survival benefit was significantly higher with anti-PD-1 treatment regardless of previous response to ipilimumab treatment, suggesting that nivolumab or pembrolizumab is a better choice as the first-line treatment. Our meta-analysis also indicates that there is a need for future study to assess the prognostic values of PD-L1 expression level and optimal sequential treatments for better clinical outcome.

---

**Guan X et al., 2016 [15].**

The Efficacy and Safety of Programmed Cell Death 1 and Programmed Cell Death 1 Ligand Inhibitors for Advanced Melanoma: A Meta-Analysis of Clinical Trials Following the PRISMA Guidelines

Siehe auch: Lin Z et al., 2016 [38].

**Fragestellung**

to investigate the efficacy and safety of programmed cell death 1 (PD-1) and programmed cell death 1 ligand (PD-L1) inhibitors using a meta-analysis of present trials for advanced melanoma.

**Methodik**Population:

Patients with melanoma

Intervention/Komparator:

PD-1 antibody or an anti-PD-L1 antibody

Endpunkt:

ORR, PFS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

A systematic literature search of studies published until July 2015 was performed in EMBASE, Medline, Cochrane Controlled Trials Register Databases, and the Chinese Biomedical Literature Database

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane methodology

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

12 clinical trials provided sufficient data that satisfied the inclusion criteria for this meta-analysis.

Qualität der Studien:

Durch 2 unabhängige Reviewer durchgeführt, jedoch wurden die Ergebnisse nicht genannt.

Studienergebnisse:

The ORR of PD-1 and PD-L1 inhibitors was 30% (95% CI: 25–35%). No significant difference in the ORR was observed after the comparisons of low-dose, median-dose, and high-dose cohorts.

In addition, the rate of Grade 3–4 AEs was 9% (95% CI: 6–12%).

According to the 3 randomized controlled trials that compared PD-1 inhibitors with chemotherapy, the difference between these 2 groups was found to be statistically significant with respect to the ORR, PFS and the incidence of Grade 3–4 AEs; that is, the relative risk (RR) of the ORR was 3.42 (95% CI: 2.49–4.69,  $P < 0.001$ ), the hazard ratio (HR)

of the PFS was 0.50 (95% CI: 0.44–0.58,  $P < 0.001$ ), and the RR of Grade 3–4 AEs was 0.45 (95% CI: 0.31–0.65,  $P < 0.001$ ).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, according to this meta-analysis of limited concurrent studies, PD-1 and PD-L1 inhibitors appear to be associated with improved response rates, superior response durability and tolerable toxicity in patients with advanced melanoma. We may inevitably encounter some limitations because the concurrent studies included in the meta-analysis were mostly phase I trials, and only 3 phase II and III RCTs were included. As a hot issue in the area of cancer treatment, the initiation of a greater number of successive clinical trials associated with immune checkpoint blockade along with a further exploration into the mechanism of tumor immunity would not fail to surprise us.

### *Kommentare zum Review*

Keine Stratifizierung hinsichtlich BRAF-Mutation

---

### **Hao C et al., 2017 [16].**

Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

### **Fragestellung**

Anti-PD-1 monoclonal antibodies, nivolumab and pembrolizumab, and anti-CTLA-4 antibody ipilimumab are being in clinic trials to treat melanoma. Here, we performed a meta-analysis to evaluate the efficacy and toxicity of them against advanced melanoma.

### **Methodik**

#### Population:

adult patients with advanced cutaneous melanoma

#### Intervention:

nivolumab or pembrolizumab

#### Komparator:

chemotherapy or ipilimumab

#### Endpunkt:

ORR, PFS, OS, AEs

#### Recherche/Suchzeitraum:

from 1990 to February 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane methodology

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

6 Studies with 3284 patients: In all included 6 randomized control trials, 4 were randomized phase 3 trials and 2 were randomized phase 2 trials.

### Qualität der Studien:

The methodological quality of included trials.

Trials	A	B	C	D	E	F
CheckMate066	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
CheckMate 037	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Unclear
CheckMate 067	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
CheckMate 069	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
KeyNote006	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Unclear
KeyNote002	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear

A=random sequences generation, B=allocation concealment, C=blinding of participants and personnel, D=incomplete outcome data, E=selective outcome reporting, F=other source of bias.

### Studienergebnisse:

For nivolumab/pembrolizumab versus chemotherapy, nivolumab versus ipilimumab, and nivolumab-plus-ipilimumab versus ipilimumab, the pooled risk ratios (RR) of the ORR were 3.43 (95% CI: 2.57–4.58), 2.51 (95% CI: 2.03–3.09), and 3.28 (95% CI: 2.58–4.17), respectively.

The pooled HR of PFS were 0.42 (95% CI: 0.36–0.49), 0.58 (95% CI: 0.50–0.66), and 0.41 (95% CI: 0.30–0.52), respectively. The pooled RR of 1-year OS was 1.37 (95% CI: 1.08–1.74) and 1.54 (95% CI: 0.90–2.63) for nivolumab versus ipilimumab and nivolumab-plus-ipilimumab versus ipilimumab. These results suggested that anti-PD-1 monotherapy and nivolumab plus-ipilimumab therapy had ORR and PFS benefit compared with the control group.

Anti-PD-1 treatment increased 1-year OS for patients compared with ipilimumab treatment. But there is no significantly difference on 1-year OS between the nivolumab-plus ipilimumab treatment and the ipilimumab treatment group.

The toxicity analysis showed that there is less risk of adverse events in the anti-PD-1 treatment group compared with the chemotherapy and ipilimumab group.

Combining nivolumab with ipilimumab increased the risk for high-grade adverse events compared with ipilimumab alone but the adverse events were generally manageable.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis suggests that anti-PD-1 monotherapy and nivolumab-plus-ipilimumab combination therapy would be a promising approach for the treatment of advanced melanoma, regardless of the patients of untreated or after anti-CTLA-4 treatment, with significant improvement in ORR and PFS and fewer adverse events relative to chemotherapy or ipilimumab treatments. Anti-PD-1 monotherapy could improve 1-year OS than ipilimumab. The nivolumab-plus-ipilimumab treatment could significantly improve ORR and PFS and increase adverse events, which could be managed, but did not increase 1-year OS significantly compared with ipilimumab monotherapy treatment. Because our analysis is based on a small number of included trials for each subgroup, the inherent limitations of included studies prevent us from reaching definitive conclusions. Future large volume, well-designed RCTs with extensive follow-up are awaited to confirm and update the findings of this analysis.

### *Kommentare zum Review*

Our results were based on unadjusted analysis, more accurate outcomes would result from adjustments for other confounders such as gender, age, BRAF mutation status, PD-L1 status, prior systemic therapy, etc.

The small number of included trials for each subgroup make the outcomes more prone to be influenced by a potential publication bias

---

### **Karlsson AK et al., 2017 [35].**

Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

to establish whether these three drugs – ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab – offer greater efficacy and tolerability compared to control interventions (placebo, immunotherapy, or chemotherapy) in patients with stage III or IV unresectable cutaneous melanoma.

#### **Methodik**

##### Population:

Patients with unresectable cutaneous melanoma

##### Intervention:

ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab

##### Komparator:

control interventions (placebo, immunotherapy, or chemotherapy)

##### Endpunkt:

survival (overall or progression free), tumor response, or adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

An electronic search was carried out on four databases:

- Embase Classic and Embase: 1947–March 26, 2016
- Medline and Medline In-Process and Other Non-Indexed Citations: 1946–March 27, 2016
- Web of Science Core Collection: 1970–March 27, 2016
- Cochrane library: all years–March 27, 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Using the 2010 CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) checklist/ risk-of-bias assessment

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

7 studies and data from 3,628 patients

### Qualität der Studien:

The mean score across the seven studies for the 2010 CONSORT checklist was 64.4%, with only one study scoring <60%. The three parameters of the CONSORT checklist that were consistently done poorly, however, were providing a hypothesis or objective, describing the randomization procedure, and identifying any weaknesses or limitations in the study. There was a positive correlation (Pearson's  $r=0.57$ ) between the CONSORT checklist score and the HR for the primary efficacy outcome, wherein the lower quality studies reported more significant HRs (ie, closer to 0).

### Studienergebnisse:

The hazard ratio for progression or death was 0.54 (95% confidence interval [CI]: 0.44–0.67), and the odds ratio for best overall response rate was 4.48 (95% CI: 2.77–7.24), both in favor of checkpoint inhibitors.

However, control treatments were associated with an insignificantly lower rate of discontinuation of treatment due to adverse effects or treatment-related adverse events.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This meta-analysis has found that checkpoint inhibitors provide a statistically significant advantage over control interventions for PFS, OS, and BORR in patients with unresectable stage III or IV melanoma, without significantly worsening tolerability. The combination of ipilimumab and nivolumab was the most effective, but not surprisingly was less tolerable than monotherapy. Reliable and predictive biomarkers, along with clear guidelines for the optimal use of checkpoint inhibitors, holds the potential of improving the prognosis of patients with advanced melanoma, and moving immunotherapy toward becoming the fourth generation of cancer treatment, along with surgery, chemotherapy, and radiotherapy.

---

### **Jin C et al., 2016 [34].**

The efficacy and safety of nivolumab in the treatment of advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials

#### **Fragestellung**

to assess the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma.

#### **Methodik**

##### Population:

Patients with advanced melanoma

##### Intervention:

Nivolumab

##### Komparator:

Siehe Ergebnisteil

##### Endpunkt:

PFS, OS, ORR, CR, PR

### Recherche/Suchzeitraum:

Embase, PubMed (MEDLINE), and Cochrane Library from January 2008 to August 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane criteria

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

four trials with 1,910 patients

**Table 1** The patients' characteristics of four clinical trials included

Reference (year)	Group	Patients (N)	Median age (years)	Sex (F; n)	Metastasis stage M1c (n)	LDH > ULN (n)	History of brain metastases (n)
Postow et al <sup>25</sup> (2015)	BRAF wild-type						
	Nivolumab + ipilimumab	72	66	24	34	15	4
	Ipilimumab	37	69	14	16	7	0
	All						
	Nivolumab + ipilimumab	95	64	32	44	24	4
	Ipilimumab	47	67	15	21	11	0
Larkin et al <sup>24</sup> (2015)	Nivolumab	316	59	114	184	112	8
	Nivolumab + ipilimumab	314	59	108	181	114	11
	Ipilimumab	315	61	113	183	115	15
Robert et al <sup>26</sup> (2015)	Nivolumab	210	64	89	128	79	7
	Dacarbazine	208	66	83	127	74	8
Weber et al <sup>27</sup> (2015)	Nivolumab	272	59	96	202	139	53
	Dacarbazine ± paclitaxel	133	62	48	102	46	18

Abbreviations: F, female; LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limits of normal.

### Qualität der Studien:

**Table 2** The quality assessment of four randomized controlled trials included

Reference	Patients (N)	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias*
Postow et al <sup>25</sup>	142	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Larkin et al <sup>24</sup>	945	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Robert et al <sup>26</sup>	418	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Weber et al <sup>27</sup>	405	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Note: \*Other bias refers to selective bias and measurement bias.

### Studienergebnisse:

No aggregated HR for OS was available

The pooled hazard ratio of PFS was 0.53 (95% CI, 0.43–0.66; P,0.001).

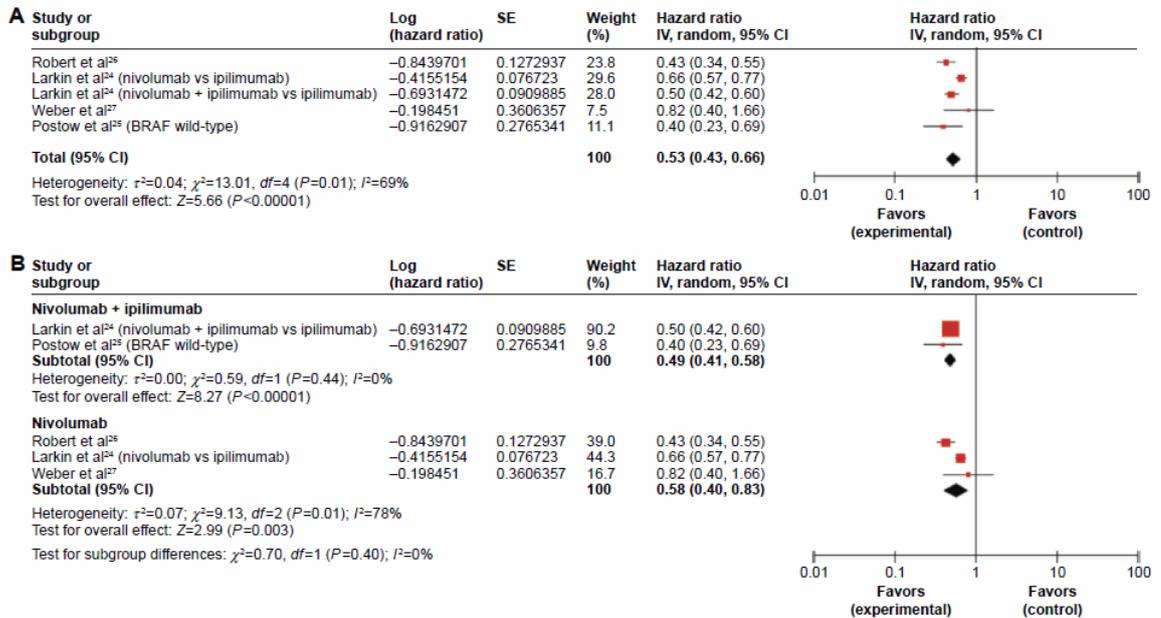


Figure 2 Forest plots for the aggregate progression-free survival of patients with advanced melanoma. Notes: (A) All groups. (B) Subgroup (nivolumab combined group and nivolumab single group). Abbreviations: SE, standard error; CI, confidence interval; IV, inverse variance.

The pooled risk ratio for the objective response rate, complete response, and partial response was 2.98% (95% CI, 2.38%–3.73%;  $P,0.001$ ), 3.71% (95% CI, 2.67%–5.14%;  $P,0.001$ ), and 2.51% (95% CI, 2.12%–2.99%;  $P,0.001$ ), respectively.

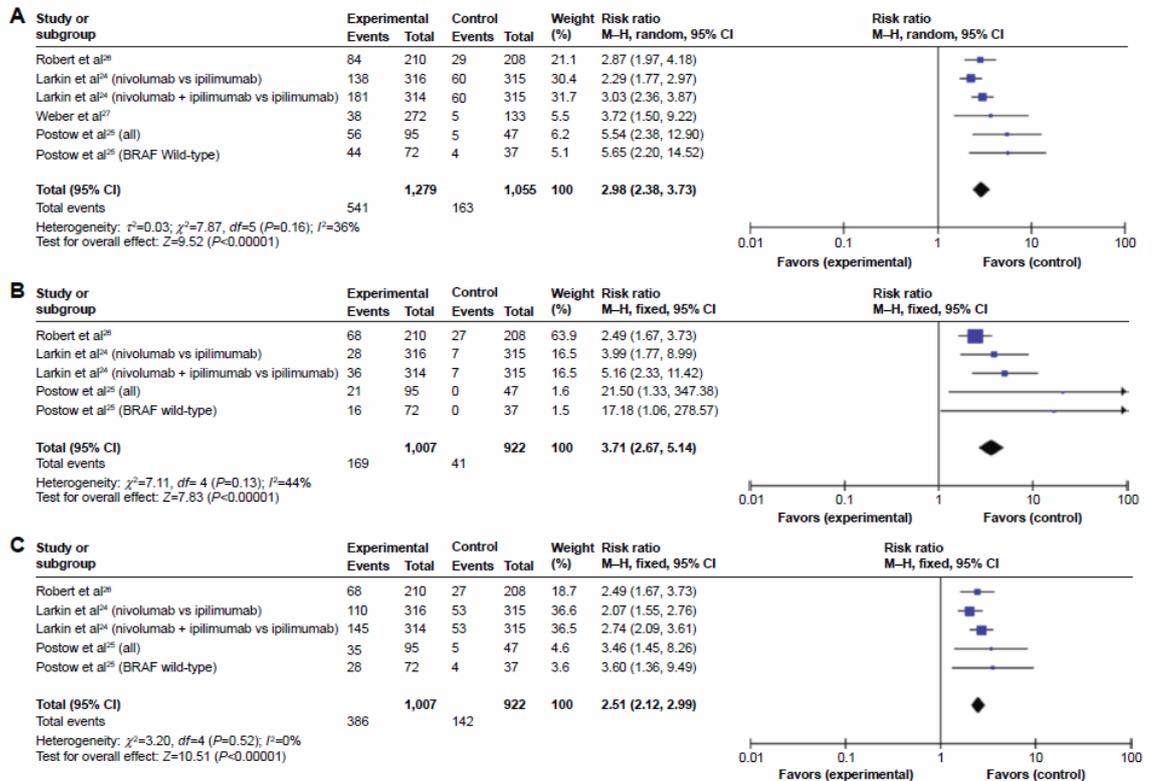


Figure 3 Forest plots of risk ratio for response from four randomized controlled trials. Notes: (A) Objective response rate. (B) Complete response. (C) Partial response. Abbreviations: SE, standard error; CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

Nivolumab plus ipilimumab therapy significantly increased the risk of grade 3/4 rash and fatigue

**Table 3** The toxic effects of nivolumab in advanced melanoma

Adverse events	Nivolumab + ipilimumab vs ipilimumab		Nivolumab vs dacarbazine	
	Pooled RR and 95% CI	P-value	Pooled RR and 95% CI	P-value
Grade 3 and 4				
Diarrhea	1.38 (0.85–2.26)	0.19	0.70 (0.09–5.41)	0.73
Rash	2.70 (1.11–6.57)	0.03	NA*	NA*
Pruritus	4.27 (0.75–24.35)	0.10	2.99 (0.12–73.71)	0.50
Fatigue	4.51 (1.44–14.15)	0.01	0.23 (0.05–1.01)	0.05
Vomiting	5.41 (1.03–28.34)	0.05	0.45 (0.08–2.46)	0.36
Nausea	2.30 (0.65–8.15)	0.20	None <sup>^</sup>	None <sup>^</sup>
All grades				
Diarrhea	1.32 (1.10–1.59)	0.003	0.68 (0.31–1.50)	0.35
Rash	1.28 (1.05–1.56)	0.01	NA*	NA*
Pruritus	0.99 (0.81–1.21)	0.93	4.96 (1.47–16.72)	0.01
Fatigue	2.30 (0.33–15.83)	0.40	5.69 (0.05–636.7)	0.47
Vomiting	1.91 (1.25–2.92)	0.003	0.27 (0.17–0.43)	0.000

Notes: NA\*: not provided; none<sup>^</sup>: there were no patients with nausea.

Abbreviations: RR, risk ratio; CI, confidence interval.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, nivolumab provides a statistically significant and clinically relevant extension of life in patients with advanced melanoma. Toxicity analyses suggest that nivolumab side effects are mostly mild to moderate. Further randomized, blinded, placebo-controlled trials are required to compare the efficacy and safety of nivolumab with other treatments used for advanced melanoma.

### Kommentare zum Review

Keine Stratifizierung nach BRAF

---

### Amdahl J et al., 2016 [2].

Network Meta-analysis of Progression-Free Survival and Overall Survival in First-Line Treatment of BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma.

### Fragestellung

to estimate hazard ratios (HRs) for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of dabrafenib plus trametinib versus other first-line treatments of BRAF mutation-positive metastatic melanoma including dabrafenib, trametinib, vemurafenib, ipilimumab, and dacarbazine (DTIC).

### Methodik

#### Population:

Patients with BRAF mutation-positive advanced or metastatic melanoma.

#### Intervention/ Komparator:

First-line treatments: dabrafenib plus trametinib, dabrafenib, vemurafenib, trametinib, ipilimumab, and DTIC

#### Endpunkt:

PFS, OS

### Recherche/Suchzeitraum:

two systematic literature reviews: The first review was undertaken to evaluate efficacy, safety, and tolerability of dabrafenib and trametinib monotherapy versus other first-line treatments for unresectable advanced or metastatic melanoma. The second review was undertaken to evaluate the efficacy and safety of the dabrafenib plus trametinib therapy compared to other first-line or second-line treatments for patients with unresectable or metastatic melanoma. For both reviews, Embase, MEDLINE, Cochrane Central Trials Register, and key conferences were searched.

### Qualitätsbewertung der Studien:

k.A.

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

ombiningtheresultsofthesetworeviews, and focusing on trials of previously untreated patients receiving any one of the comparators yielded seven studies.

### Charakteristika der Population:

COMBI-v was the largest trial; BRF113220 was the smallest. Mean age ranged from 49 years (BRF113220, dabrafenib plus trametinib 1 mg) to 58 years (BRF113220, dabrafenib plus trametinib 2 mg). The percent male ranged from 49% (METRIC, DTIC) to 63% (BRF113220, dabrafenib plus trametinib 2 mg). The percent with Eastern Cooperative Oncology Group performance status [0 ranged from 25% (COMBI-d, dabrafenib plus trametinib) to 37% (BRF113220, dabrafenib). The percent with stage M1C at diagnosis ranged from 55% (CA184-024, DTIC) to 70% (BRF113220, dabrafenib plus trametinib 2 mg). The percent with elevated lactate dehydrogenase ranged from 30% (BREAK-3, DTIC) to 58% (BRIM-3, DTIC).

### Studienergebnisse:

The HRs for PFS for the research arm versus the control arm were statistically significant for all trials.

In multivariate network-meta analyses (HRs for PFS and OS estimated simultaneously to account for the correlation of treatment effects on PFS and OS), HRs (95% credible interval) for PFS and OS favored dabrafenib plus trametinib

- PFS: 0.23 (0.18–0.29) versus DTIC, 0.32 (0.24–0.42) versus ipilimumab plus DTIC, 0.52 (0.32–0.83) versus trametinib, 0.57 (0.48–0.69) versus vemurafenib, and 0.59 (0.50–0.71) versus dabrafenib;
- OS: [0.41 (0.29–0.56) versus DTIC, 0.52 (0.38–0.71) versus ipilimumab plus DTIC, 0.68 (0.47–0.95) versus trametinib, 0.69 (0.57–0.84) versus vemurafenib, and 0.72 (0.60–0.85) versus dabrafenib].

The beneficial effects on OS of dabrafenib plus trametinib versus ipilimumab plus DTIC and versus trametinib were attenuated when HRs were estimated using univariate network meta-analysis (HRs for PFS and OS estimated separately).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, this network meta-analysis demonstrates improved PFS and OS with dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib, trametinib, vemurafenib, ipilimumab, and DTIC

as first-line therapy for patients with BRAF mutation-positive metastatic melanoma. Future research should be conducted which includes other novel treatments, if feasible, and based on network meta-analysis of survival distributions rather than HRs to account for non-proportionality of hazards.

#### *Kommentare zum Review*

this analysis did not consider new immunotherapies such as nivolumab and pembrolizumab, or the combination of vemurafenib plus the MEK inhibitor, cobimetinib

Differences in patients, study design, and duration of follow-up may have affected treatment effects thus violating the similarity assumption and confounding the comparisons.

---

#### **Quinn C et al., 2016 [41].**

Indirect Treatment Comparison of Talimogene Laherparepvec Compared with Ipilimumab and Vemurafenib for the Treatment of Patients with Metastatic Melanoma

#### **Fragestellung**

to examine the relative treatment effect of talimogene laherparepvec compared with ipilimumab and vemurafenib

#### **Methodik**

##### Population:

Patients with metastatic melanoma

##### Intervention:

Talimogene laherparepvec

##### Komparator:

Ipilimumab or vemurafenib

##### Endpunkt:

OS

##### Recherche/Suchzeitraum:

systematic review conducted in September 2015 of English-language studies, published since January 1990

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Studies with a low risk of bias were identified using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) criteria

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

Four trials were included in the final indirect treatment comparison: two of ipilimumab, one of vemurafenib, and one of talimogene laherparepvec.

**Table 2** Summary of randomized controlled Phase 3 trials included in the indirect treatment comparison, and patient characteristics used for adjustment of survival

Trial (reference)	OPTiM 005/05 [6]	OPTiM 005/05 [6]	MDX0101-20 [23]	CA184-024 [24, 25] <sup>a</sup>	BRIM-3 [26]
Comparator (dose)	Talimogene laherparepvec	Talimogene laherparepvec	Ipilimumab (3 mg/kg)	Ipilimumab (10 mg/kg)	Vemurafenib (960 mg orally twice daily)
Patients	Previously untreated and previously treated	Previously untreated and previously treated	Previously treated	Previously untreated	Previously untreated
Disease stage	Unresectable, stage IIIB/C or IV	Unresectable, stage IIIB/C or IV M1a	Unresectable, stage III or IV	Unresectable, stage III or IV	Unresectable, stage IIIC or IV, positive for the <i>BRAF</i> V600E mutation
Female (%)	41	44	41	39	41
ECOG 0 (%)	71	74	53	71	68
Normal LDH (%)	90	94	61	63	58
No visceral disease (%)	55	100	11	17	16
No brain metastases (%)	99	100	89	99	100

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group performance status, LDH Lactate dehydrogenase, NICE National Institute for Health and Care Excellence

<sup>a</sup> In the Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. NICE submission [25], a derived first-line, 3 mg/kg overall survival for ipilimumab was accepted by NICE; these derived data are included in this analysis

### Studienergebnisse:

**Note:** a valid network of evidence could not be established because of a lack of comparative data or studies with sufficient common comparators. A conventional adjusted indirect treatment comparison via network meta-analysis was, therefore, not feasible. Instead, a meta-analysis of absolute efficacy was undertaken, adjusting overall survival (OS) data for differences in prognostic factors between studies using a published algorithm.

- o Median OS for ipilimumab and vemurafenib increased significantly when adjustment was applied, demonstrating that variation in disease and patient characteristics was biasing OS estimates; adjusting for this made the survival data more comparable. For both ipilimumab and vemurafenib, the adjustments improved Kaplan–Meier OS curves; the observed talimogene laherparepvec OS curve remained above the adjusted OS curves for ipilimumab and vemurafenib, showing that long-term survival could differ from the observed medians.

Unadjusted OS analyses:

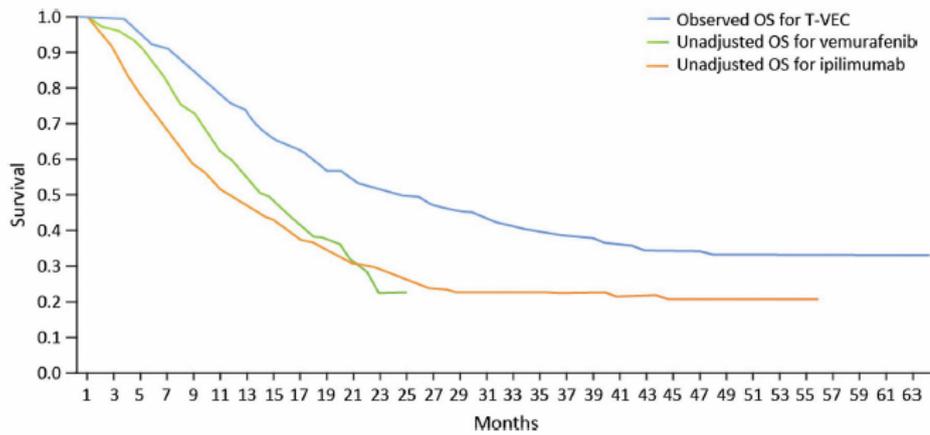


Fig. 1 Unadjusted Kaplan–Meier OS curves for ipilimumab and vemurafenib vs. observed OS curve for talimogene laherparepvec, all patients. OS overall survival, T-VEC talimogene laherparepvec

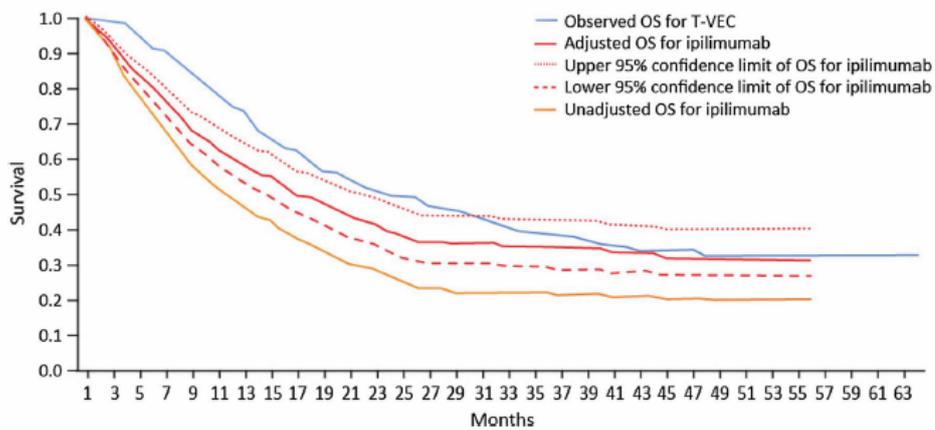


Fig. 2 Unadjusted and adjusted Kaplan–Meier OS curves for ipilimumab vs. observed OS curve for talimogene laherparepvec, all patients. OS overall survival, T-VEC talimogene laherparepvec

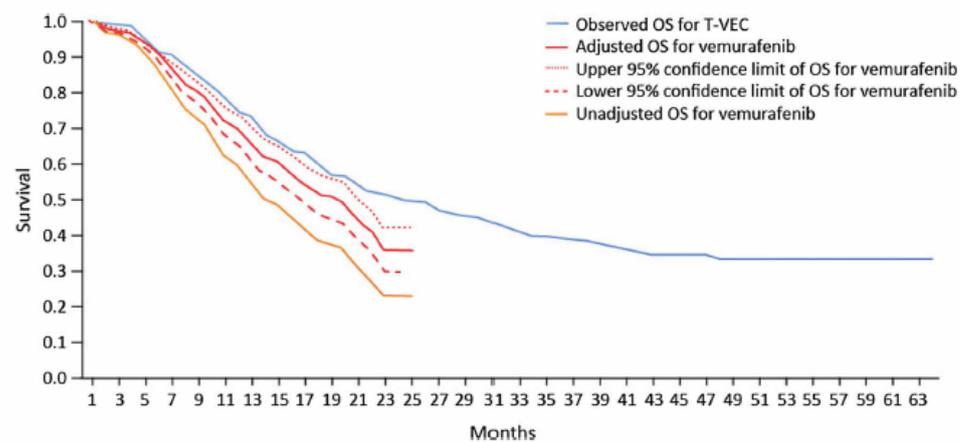


Fig. 3 Unadjusted and adjusted Kaplan–Meier OS curves for vemurafenib vs. observed OS curve for talimogene laherparepvec, all patients. OS overall survival, T-VEC talimogene laherparepvec

Adjusted OS analyses:

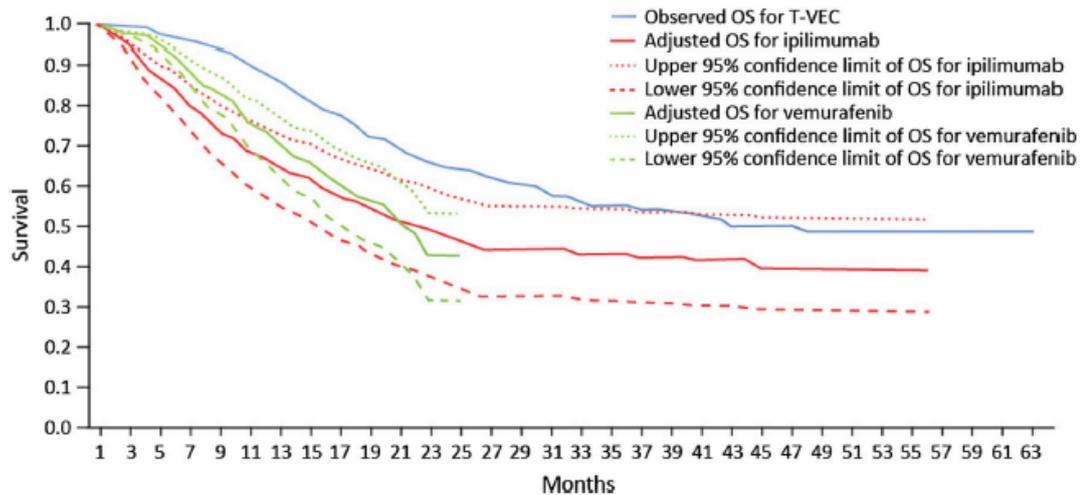


Fig. 4 Adjusted Kaplan–Meier OS curves for ipilimumab and vemurafenib vs observed OS curve for talimogene laherparepvec, patients with no bone, brain, lung, or other visceral metastases (stage IIIB–IV M1a disease). OS overall survival, *T-VEC* talimogene laherparepvec

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

Even with limited data, talimogene laherparepvec, ipilimumab, and vemurafenib could be compared following adjustments, thereby providing a more reliable understanding of the relative effect of treatment on survival in a more comparable patient population. The results of this analysis suggest that overall survival with talimogene laherparepvec is at least as good as with

ipilimumab and vemurafenib and improvement was more pronounced in patients with no bone, brain, lung or other visceral metastases.

#### Kommentare zum Review

no network of RCTs for metastatic melanoma for which both direct and indirect comparisons exist

the algorithm used to adjust for differences in survival, specifically the original and modified Korn algorithms, has been used previously to adjust for heterogeneity, but has not been widely used in melanoma and might reflect specific clinical trials rather than patients with advanced melanoma generally

the impact of subsequent therapies on the results of OS in talimogene laherparepvec, ipilimumab, and vemurafenib was not specifically adjusted for

---

#### Xie T et al., 2018 [43].

A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy With Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials

#### Fragestellung

to compare the short and long-term efficacy of targeted therapy with single or double-drug regimens.

## **Methodik**

### Population:

Patients with stage III/IV MM

### Intervention/ Komparator:

targeted therapy with single or double-drug regimens

### Endpunkt:

complete response (CR), partial response (PR), overall response rate (ORR), stable disease (SD), progressive disease (PD), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), or overall survival (OS)

### Recherche/Suchzeitraum:

PubMed and Cochrane Library from inception to June 2016

### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias assessment tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

sixteen RCTs including 15 single-drug or double-drug regimens involving targeted therapy those of which are as followed: Dac, Ipi, Vem, Dab, Niv, Int, Pem, Dab+Tra, Niv+Ipi, Vem+Cob, Sel+Dac, End+Dac, Ipi+Dac, Int+Dac, and Sor+Dac

### Studienergebnisse:

#### PAIRWISE META-ANALYSIS OF THE SHORT AND LONG-TERM EFFICACY OF FIFTEEN REGIMENS

In terms of the short-term efficacy compared with Dac, the ORR of single-drug regimens (Vem, Dab and Niv) was higher, the PR and DCR of Dab and Niv were higher but the PD was relatively lower. In comparison with Ipi, the CR and PR of Niv and Pem were higher. While compared to Dac, the DCR of double-drug regimens (Sel+Dac, End+Dac) was higher. Besides, the ORR, CR, PR, and DCR of single-drug regimens (Vem) were relatively lower and the SD and PD were higher than those of double-drug regimens (Dab+Tra and Vem+Cob). The ORR, PR, and DCR of single-drug regimen (Dab) were lower but the PD was higher than those of double-drug regimen (Dab+Tra). The ORR, PR, and DCR of single drug regimen (Niv) were lower but the PD was higher than those of the double-drug regimen (Niv+Ipi). Compared with Niv and Niv+Ipi, the SD and PD of Ipi were relatively higher but the DCR was relatively lower. The SD and PD of Int were relatively lower than those of Int+Dac (Tables I and II).

TABLE I. Pairwise Meta-Analysis Results of ORR, CR, and PR in Malignant Melanoma Patients

Included study	Comparison	Efficacy event		Pairwise meta-analysis
		Treatment1	Treatment2	OR (95%CI)
<b>ORR</b>				
2 studies	A vs. C	35/327	188/328	0.09 (0.06–0.13)
1 study	A vs. D	4/63	93/187	0.07 (0.02–0.20)
1 study	A vs. E	29/208	84/210	0.24 (0.15–0.39)
1 study	A vs. F	3/32	2/33	1.60 (0.25–10.29)
1 study	A vs. K	12/46	18/45	0.53 (0.22–1.29)
1 study	A vs. L	2/54	5/53	0.37 (0.07–1.99)
1 study	A vs. M	26/252	38/250	0.64 (0.38–1.09)
1 study	A vs. N	3/32	1/32	3.21 (0.32–32.60)
1 study	A vs. O	6/50	12/51	0.44 (0.15–1.29)
1 study	B vs. E	60/315	138/316	0.30 (0.21–0.43)
1 study	B vs. G	33/278	94/279	0.27 (0.17–0.41)
3 studies	B vs. I	65/362	237/409	0.16 (0.11–0.22)
1 study	B vs. M	2/37	5/35	0.34 (0.06–1.90)
1 study	C vs. H	180/350	226/351	0.59 (0.43–0.79)
1 study	C vs. J	111/248	167/247	0.39 (0.27–0.56)
2 studies	D vs. H	141/266	185/265	0.49 (0.34–0.70)
1 study	E vs. I	138/316	181/314	0.57 (0.42–0.78)
1 study	F vs. N	3/33	1/32	2.00 (0.17–23.21)
<b>CR</b>				
1 study	A vs. D	1/63	6/187	0.49 (0.06–4.12)
1 study	A vs. E	2/208	16/210	0.12 (0.03–0.52)
1 study	A vs. F	1/32	1/33	1.03 (0.06–17.24)
1 study	A vs. K	1/46	1/45	0.98 (0.06–16.12)
1 study	A vs. L	1/54	1/53	0.98 (0.06–16.10)
1 study	A vs. M	2/252	4/250	0.49 (0.09–2.71)
1 study	A vs. N	1/32	1/32	1.00 (0.06–16.71)
1 study	A vs. O	1/50	1/51	1.02 (0.06–16.77)
1 study	B vs. E	7/315	28/316	0.23 (0.10–0.54)
1 study	B vs. G	4/278	14/279	0.28 (0.09–0.85)
3 studies	B vs. I	7/362	57/409	0.16 (0.07–0.34)
1 study	B vs. M	0/37	2/35	0.18 (0.01–3.86)
1 study	C vs. H	27/350	47/351	0.54 (0.33–0.89)
1 study	C vs. J	11/248	25/247	0.41 (0.20–0.86)
2 studies	D vs. H	30/266	38/265	0.76 (0.45–1.28)
1 study	E vs. I	28/316	36/314	0.75 (0.45–1.26)
1 study	F vs. N	1/33	1/32	0.97 (0.06–16.18)
<b>PR</b>				
1 study	A vs. D	3/63	87/187	0.06 (0.02–0.19)
1 study	A vs. E	27/208	68/210	0.31 (0.19–0.51)
1 study	A vs. F	3/32	2/33	1.60 (0.25–10.29)
1 study	A vs. K	11/46	17/45	0.52 (0.22–1.28)
1 study	A vs. L	2/54	5/53	0.37 (0.07–1.99)
1 study	A vs. M	24/252	34/250	0.67 (0.38–1.16)
1 study	A vs. N	3/32	1/32	3.21 (0.32–32.60)
1 study	A vs. O	6/50	12/51	0.44 (0.15–1.29)
1 study	B vs. E	53/315	110/316	0.38 (0.26–0.55)
1 study	B vs. G	29/278	80/279	0.29 (0.18–0.46)
3 studies	B vs. I	58/362	180/409	0.23 (0.16–0.33)
1 study	B vs. M	2/37	3/35	0.61 (0.10–3.89)
1 study	C vs. H	153/350	179/351	0.75 (0.55–1.00)
1 study	C vs. J	100/248	142/247	0.50 (0.35–0.71)
2 studies	D vs. H	111/266	147/265	0.57 (0.40–0.81)
1 study	E vs. I	110/316	145/314	0.62 (0.45–0.86)
1 study	F vs. N	2/33	1/32	2.00 (0.17–23.21)

ORR, overall response rate; CR, complete response; PR, partial response; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; G, Pembrolizumab; H, Dabrafenib + Trametinib; I, Nivolumab + Ipilimumab; J, Vemurafenib + Cobimetinib; K, Selumetinib + Dacarbazine; L, Endostar + Dacarbazine; M, Ipilimumab + Dacarbazine; N, Intetumumab + Dacarbazine; O, Sorafenib + Dacarbazine.

TABLE II. Pairwise Meta-Analysis Results of SD, PD, and DCR in Malignant Melanoma Patients

Included study	Comparison	Efficacy events		Pairwise meta-analysis
		Treatment 1	Treatment 2	OR (95%CI)
<b>SD</b>				
1 study	A vs. D	30/63	78/187	1.27 (0.72–2.25)
1 study	A vs. E	46/208	35/210	1.42 (0.87–2.31)
1 study	A vs. F	10/32	8/33	1.42 (0.48–4.23)
1 study	A vs. K	10/46	13/45	0.68 (0.26–1.77)
1 study	A vs. L	16/54	25/53	0.47 (0.21–1.04)
1 study	A vs. M	50/252	45/250	1.13 (0.72–1.76)
1 study	A vs. N	10/32	16/32	0.45 (0.16–1.26)
1 study	A vs. O	22/50	24/51	0.88 (0.40–1.94)
1 study	<u>B vs. E</u>	69/315	34/316	2.33 (1.49–3.63)
3 studies	<u>B vs. I</u>	83/362	53/409	2.04 (1.39–2.99)
1 study	B vs. M	6/37	8/35	0.65 (0.20–2.12)
1 study	C vs. H	106/350	92/351	1.22 (0.88–1.70)
1 study	<u>C vs. J</u>	105/248	49/247	2.97 (1.99–4.43)
2 studies	<u>D vs. H</u>	88/266	63/265	1.58 (1.08–2.32)
1 study	E vs. I	34/316	41/314	0.80 (0.49–1.30)
1 study	<u>F vs. N</u>	8/33	16/32	0.32 (0.11–0.92)
<b>PD</b>				
1 study	<u>A vs. D</u>	23/63	10/187	10.18 (4.49–23.06)
1 study	<u>A vs. E</u>	101/208	69/210	1.93 (1.30–2.87)
1 study	A vs. F	16/32	23/33	0.43 (0.16–1.20)
1 study	<u>A vs. K</u>	24/46	14/45	2.42 (1.03–5.69)
1 study	A vs. L	36/54	26/53	2.08 (0.95–4.54)
1 study	A vs. M	131/252	111/250	1.36 (0.95–1.93)
1 study	A vs. N	16/32	13/32	1.46 (0.54–3.93)
1 study	A vs. O	21/50	15/51	1.74 (0.76–3.96)
1 study	<u>B vs. E</u>	154/315	119/316	1.58 (1.15–1.27)
3 studies	<u>B vs. I</u>	176/362	86/409	3.49 (2.54–4.79)
1 study	B vs. M	28/37	20/35	2.33 (0.85–6.38)
1 study	<u>C vs. H</u>	38/350	22/351	1.82 (1.05–3.15)
1 study	C vs. J	25/248	19/247	1.35 (0.72–2.51)
2 studies	D vs. H	22/266	3/265	1.64 (0.81–3.34)
1 study	<u>E vs. I</u>	119/316	71/314	2.07 (1.46–2.93)
1 study	<u>F vs. N</u>	23/33	13/32	3.36 (1.21–9.36)
<b>DCR</b>				
1 study	<u>A vs. D</u>	34/63	171/187	0.11 (0.05–0.22)
1 study	<u>A vs. E</u>	75/208	119/210	0.43 (0.29–0.64)
1 study	A vs. F	13/32	10/33	1.57 (0.57–4.38)
1 study	<u>A vs. K</u>	22/46	31/45	0.41 (0.18–0.97)
1 study	<u>A vs. L</u>	18/54	30/53	0.38 (0.17–0.84)
1 study	A vs. M	76/252	83/250	0.87 (0.60–1.27)
1 study	A vs. N	13/32	17/32	0.60 (0.22–1.62)
1 study	A vs. O	28/50	36/51	0.53 (0.23–1.21)
1 study	B vs. E	129/315	172/316	0.58 (0.42–0.80)
3 studies	B vs. I	148/362	290/409	0.28 (0.21–0.38)
1 study	B vs. M	8/37	13/35	0.47 (0.16–1.32)
1 study	<u>C vs. H</u>	286/350	318/351	0.46 (0.30–0.73)
1 study	C vs. J	216/248	216/247	0.97 (0.57–1.64)
2 studies	<u>D vs. H</u>	229/266	248/265	0.44 (0.24–0.80)
1 study	<u>E vs. I</u>	172/316	222/314	0.49 (0.36–0.69)
1 study	F vs. N	10/33	17/32	0.38 (0.14–1.06)

SD, stable disease; PD, progressive disease; DCR, disease control rate; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; H, Dabrafenib + Trametinib; I, Nivolumab + Ipilimumab; J, Vemurafenib + Cobimetinib; K, Selumetinib + Dacarbazine; L, Endostar + Dacarbazine; M, Ipilimumab + Dacarbazine; N, Intetumumab + Dacarbazine; O, Sorafenib + Dacarbazine.

In terms of the long-term efficacy compared with Dac, the single drug regimens (Vem and Niv) had longer PFS and higher 12 month- OS rate. The PFS of Niv and Pem were also longer than that of Ipi. Compared with Dac, the PFS, and OS of double-drug regimens (Sel+Dac and End+Dac) were longer, while the PFS of Sor+Dac was longer, the OS of Sor+Dac was relatively shorter, and the 6 month-PFS rate of Sor+Dac was relatively higher (Table III).

**TABLE III. Pairwise Meta-Analysis Results of PFS, OS, 6 month-PFS rate, and 12 Month-OS Rate in Malignant Melanoma Patients**

Included study	Comparison	Pairwise meta-analysis
		WMD/OR (95%CI)
<b>PFS (months)</b>		
2 studies	A vs. C	-4.79 (-5.87 to -3.72)
1 study	A vs. E	-2.90 (-3.29 to -2.51)
1 study	A vs. K	-3.40 (-4.07 to -2.73)
1 study	A vs. L	-3.00 (-3.39 to -2.61)
1 study	A vs. O	-2.35 (-2.67 to -2.03)
1 study	B vs. E	-4.00 (-4.15 to -3.85)
1 study	B vs. G	-2.70 (-2.78 to -2.62)
1 study	B vs. I	-8.60 (-8.89 to -8.31)
1 study	E vs. I	-4.60 (-4.93 to -4.27)
<b>OS(months)</b>		
1 study	A vs. C	-3.30 (-3.55 to -3.05)
1 study	A vs. K	-2.60 (-2.84 to -2.36)
1 study	A vs. L	-4.00 (-4.34 to -3.66)
1 study	A vs. M	-2.10 (-2.28 to -1.92)
1 study	A vs. O	1.43 (0.30-2.56)
<b>6 month-PFS rate</b>		
1 study	A vs. F	0.80 (0.19-3.29)
1 study	A vs. K	0.42 (0.17-1.05)
1 study	A vs. N	0.77 (0.19-3.18)
1 study	A vs. O	0.36 (0.15-0.87)
1 study	F vs. N	0.96 (0.25-3.71)
<b>12 month-OS rate</b>		
1 study	A vs. C	0.62 (0.45-0.85)
1 study	A vs. E	0.27 (0.18-0.41)
1 study	A vs. F	0.30 (0.11-0.83)
1 study	A vs. L	0.30 (0.13-0.69)
1 study	A vs. M	0.63 (0.44-0.90)
1 study	A vs. N	0.59 (0.22-1.63)
1 study	C vs. H	0.72 (0.53-1.00)
1 study	D vs. H	0.75 (0.49-1.14)
1 study	F vs. N	1.98 (0.74-5.35)

PFS, profession-free survival; OS, overall survival; WMD, weighted mean difference; OR, odd ratios; CI, confidence intervals; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; G, Pembrolizumab; H, Dabrafenib + Trametinib; I, Nivolumab +Ipilimumab; K, Selumetinib + Dacarbazine; L, Endostar + Dacarbazine; M, Ipilimumab + Dacarbazine; N, Intetumumab + Dacarbazine; O, Sora fenib + Dacarbazine. PFS (month) and OS (month) are stated as WMD values, while 6 month-PFS rate, and 12 month-OS rate are stated as OR values.

### NETWORK META-ANALYSIS OF THE SHORT AND LONG-TERM EFFICACY OF FIFTEEN REGIMENS

The NMA indicated that when compared with Dac, the ORR of single-drug regimens (Vem, Dab, and Niv) was higher, while the ORR of double-drug regimens (Dab+Tra, Niv+ipi and Vem+Cob) was relatively higher (see Fig. 2).

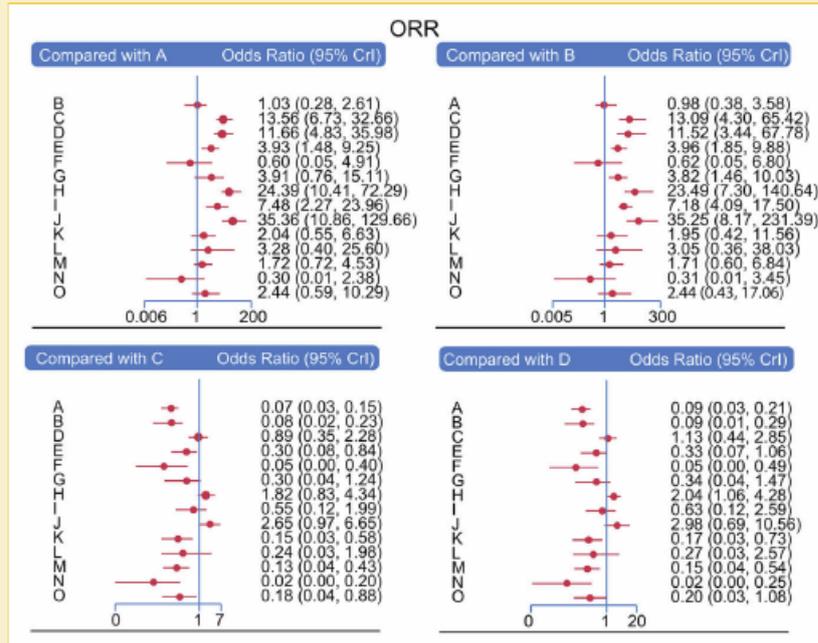


Fig. 2. Forest plots of relative relationship of the ORR of 15 targeted therapy regimens in the treatment of stage II/IV MM. ORR, overall response rate; MM, malignant melanoma; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; G, Pembrolizumab; H, Dabrafenib + Trametinib; I, Nivolumab + Ipilimumab; J, Vemurafenib + Cobimetinib; K, Selumetinib + Dacarbazine; L, Endostar + Dacarbazine; M, Ipilimumab + Dacarbazine; N, Intetumumab + Dacarbazine; O, Sorafenib + Dacarbazine).

Meanwhile, the DCR of single-drug regimens (Vem and Dab) and that of double-drug regimen (Dab+Tra) were relatively higher in comparison to Dac (Supplementary Table SIII and Fig. 3).

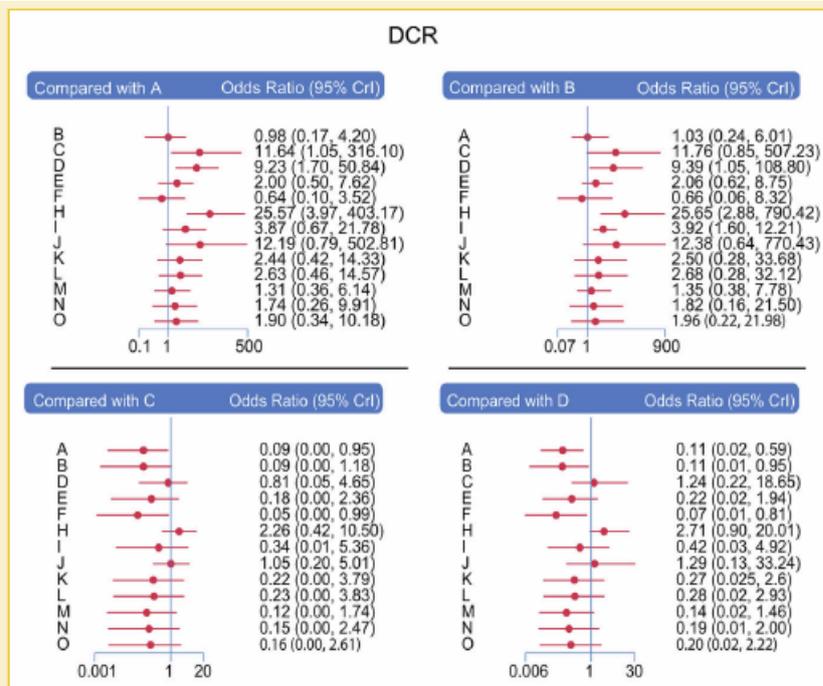


Fig. 3. Forest plots of relative relationship of DCR of 15 targeted therapy regimens in the treatment of stage II/IV MM. DCR, disease control rate; MM, malignant melanoma; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; G, Dabrafenib + Trametinib; H, Nivolumab + Ipilimumab; I, Vemurafenib + Cobimetinib; J, Selumetinib + Dacarbazine; K, Endostar + Dacarbazine; L, Ipilimumab + Dacarbazine; M, Intetumumab + Dacarbazine; N, Sorafenib + Dacarbazine; O, Sorafenib + Dacarbazine).

In terms of the long-term efficacy, among these 15 targeted therapy regimens, there were no significant differences in the PFS, OS, 6 month-PFS rate, and 12 month-OS rate

As it pertains to the short-term efficacy, the ORR and PR of Ipi were lower than those of Pem (see Fig. 2).

Compared with Ipi, the ORR, and PR of single-drug regimens (Vem, Dab, and Niv) were higher.

The PD in the case of Dab was relatively lower while the DCR of Dab was higher.

In comparison to single-drug regimens of Vem and Dab, the ORR of Sel+Dac, Ipi+Dac, and Int+Dacarbazin was relatively lower (see Fig. 2), as well as the PR of Sel+Dac, Ipi+Dac, Int+Dac, and Sor+Dac was relatively lower.

#### CUMULATIVE PROBABILITY OF THE EFFICACY OF FIFTEEN REGIMENS

As shown in Table IV, the SUCRA values of the efficacy among the 15 targeted therapy regimens demonstrated that the cumulative probability of ORR, PR, PD, DCR, PFS, and OS in stage III/IV MM patients treated by targeted single-drug regimen (Vem) ranked the highest (ORR: 82.47%; PR: 83.87%; PD: 81.71%; DCR: 83.14%; PFS: 76.44%; OS: 76.33%).

The cumulative probability of CR, SD, and 12 month-OS rate of Niv also ranked the highest (CR: 70.07%; SD: 72.86%; 12 month-OS rate: 76.56%) among the 15 targeted therapy regimens.

Among the targeted double-drug regimens, the cumulative probability of PD and DCR of Dab+Tra ranked the highest (PD: 93.93%; DCR: 96.14%), those involving CR and PFS of Niv+Ipi ranked the highest (CR: 77.67%; PFS: 89.67%), those involving ORR, PR, and SD of Vem+Cob ranked the highest (ORR: 97.27%; PR: 97.07%; SD: 93.00%), and those involving OS and 12 month-OS rate of End+Dac also ranked the highest (OS: 84.83%; 12 month-OS rate: 72.44%).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, this NMA provided significant evidence that targeted therapy with single-drug regimens (Vem and Dab) might be the best choice in the treatment of stage III/IV MM, while Dab+Tra and Vem+Cob also have better short-term efficacy among different double-drug targeted therapy regimens. On the contrary, it must be pointed out that there are still some differences between the sample size of interventions and the number of the direct or indirect paired comparison among the various interventions, which can result in the restriction of universal conclusion. Nevertheless, for the clinical use and treatment of stage III/IV MM, these results could have certain guiding significance.

## Leitlinien

---

### **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2016 [37].**

*Deutsche Krebsgesellschaft*

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

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

Grundlage der Empfehlungen ist die Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, die Adaptierung vorhandener evidenzbasierter internationaler Leitlinien, sowie bei Fehlen einer Evidenzgrundlage auf Basis guter klinischer Praxis. Alle Empfehlungen wurden durch interdisziplinäre Repräsentanten bewertet und abgestimmt.

Die Empfehlungen wurden auf Basis von Schlüsselfragen erarbeitet, die zu Beginn im Kick-off-Meeting durch die Mandatsträger konsentiert wurden.

Nach Feststehen der Quell-Leitlinien wurde eine tabellarische Übersicht mit den Kernaussagen sowie der zugrundeliegenden Evidenz der Leitlinien in Bezug auf die vor initialer Konferenz (1. Konsensuskonferenz) der Leitliniengruppe vorbereiteten Schlüsselfragen erstellt. Bei übereinstimmender Beantwortung der Schlüsselfragen mit ausreichend hoher Evidenz wurde eine Leitlinienadaptation geplant. Bei fehlender Übereinstimmung wurde eine De-novo-Recherche, bei fehlender Evidenz eine Beantwortung durch Konsens geplant.

De-novo Recherche erfolgte zentral [...] im September-Oktober 2015 unter Benutzung von 3 Datenbanken: - Medline über Pubmed, - Cochrane Library (alle Datenbanken),- Embase über Ovid

Die Bewertung der Literatur erfolgte im September-Oktober 2015 unter Verwendung etablierter Instrumente. Evidenzsynthese und Formulierung der Empfehlungen im Anschluss im Konsensverfahren.

##### LoE/GoR:

Evidenzbasierte Empfehlungen: Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche

Konsensbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener Empfehlungsgrad (A/B/O).

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“

**Tabelle 1: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

Sonstige methodische Hinweise

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt maximal 5 Jahre. Unabhängige Finanzierung und Angaben von Interessenskonflikten.

## Lokoregionale Metastasen:

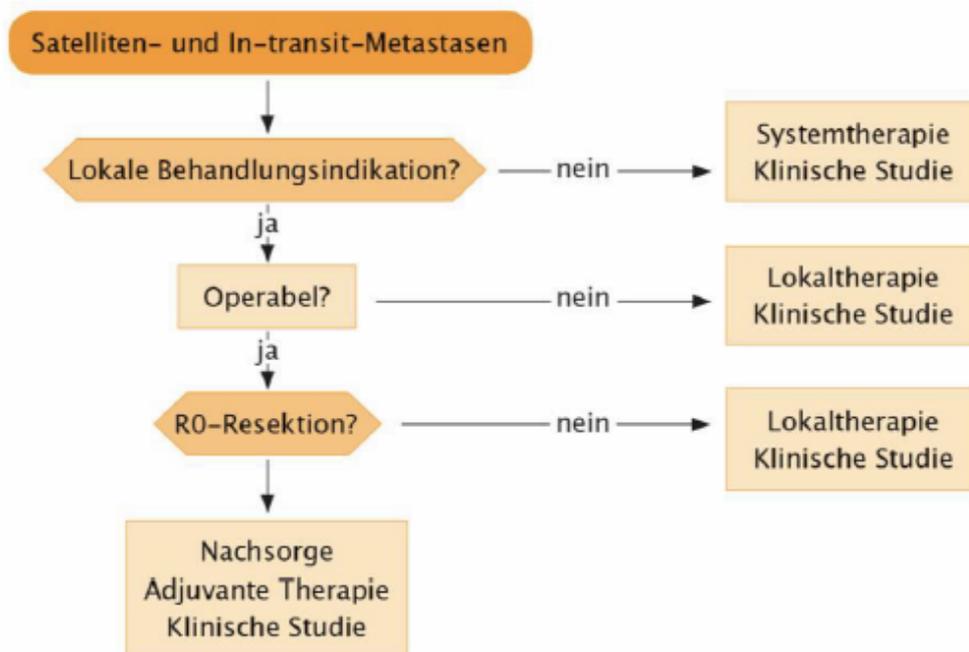


Abbildung 4: Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen

## 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 %	

## Radiotherapie bei lokoregionalen Metastasen

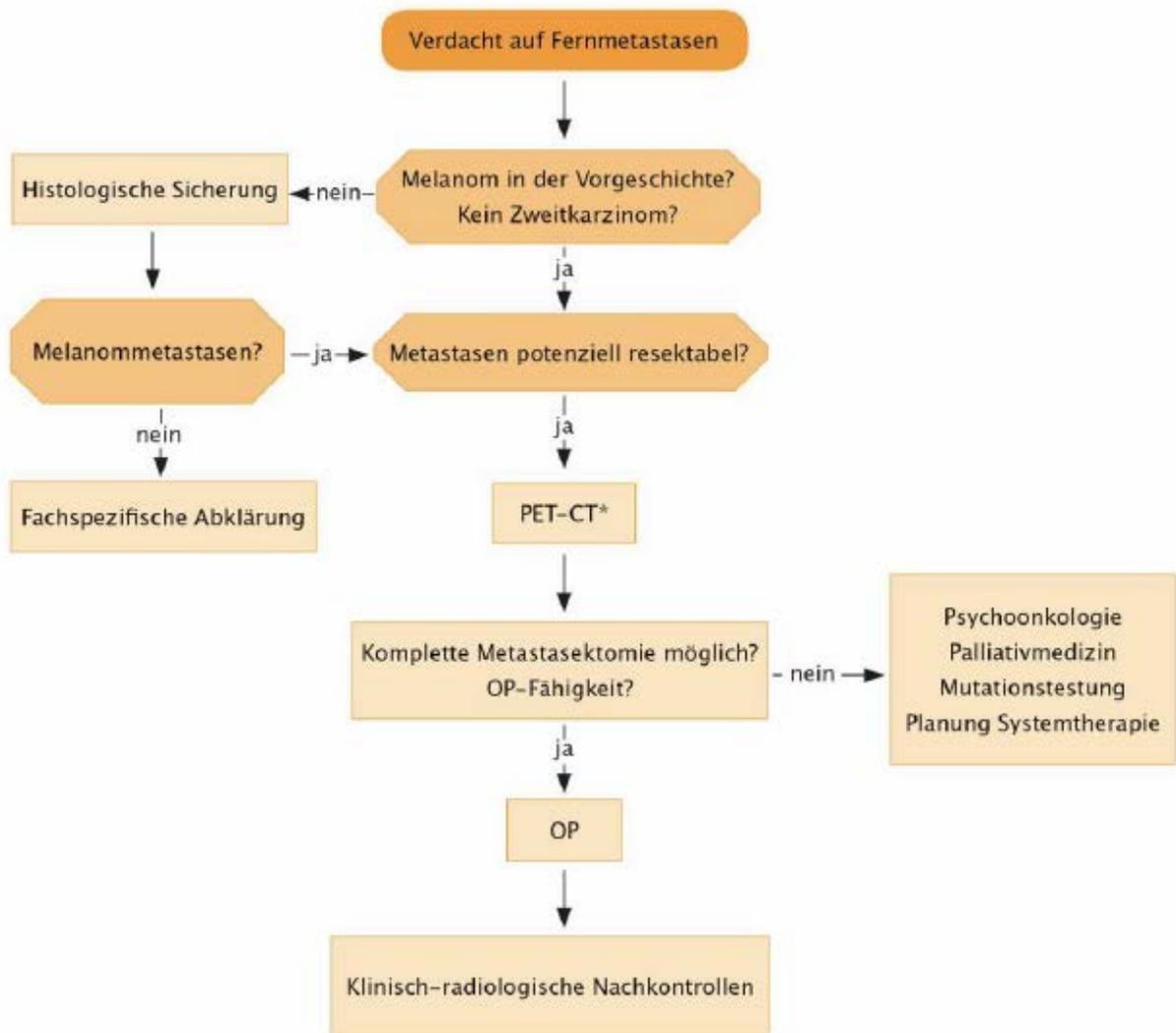
3.86.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die lokale Radiotherapie kann bei Satelliten- und In-transit-Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	De-novo-Recherche: [421-425]	
	Konsensstärke: 100 %	

## Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

3.87.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	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.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	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%	

## Algorithmus initiales Stadium IV



\*alternativ andere Ganzkörperdiagnostik mittels Schnittbildgebung, falls kein PET/CT verfügbar

## Operative Therapie von Fernmetastasen

3.106.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>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</p> <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 metastasenfremigen 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 %	

## Medikamentöse Therapie im Stadium IV

### Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitor)

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

### Immuntherapie im Stadium IV

3.110.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>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*.</p>	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [502-506]	
	Konsensstärke: 92,3%	

### 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%	

### 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%	

### Lebensqualität im fernmetastasierten Stadium

3.114.	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence <b>1b</b>	Daten zur Lebensqualität sind aus den Phase III Zulassungsstudien zur Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib / Dabrafenib) sowie den Kombinationsstudien aus BRAF/MEK-Inhibitoren (Dabrafenib+Trametinib, Vemurafenib+Cobimetinib) publiziert worden. Dabei zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität der Kombinationstherapien gegenüber der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren.	
	De-novo-Recherche: [407, 518, 530, 547-563]	
	Konsensstärke: 91,7%	

## 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 %	

---

### SIGN, 2017 [42].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Cutaneous melanoma: A national clinical guideline

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

SIGN is a collaborative network of clinicians, other healthcare professionals and patient organisations and is part of Healthcare Improvement Scotland.

SIGN guidelines are developed by multidisciplinary groups of practising healthcare professionals using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. (Teilnehmer der LL-Gruppe transparent dargestellt)

A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Information Officer. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2004–2016.

Each of the selected papers was evaluated by two Evidence and Information Scientists using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence by the guideline development group.

Relevant Key question: In patients with advanced melanoma (unresectable stage IIIC or stage IV) which is the most clinically and cost effective systemic therapy?

Consultation and peer review of the guideline

This guideline was issued in 2017 and will be considered for review in three years.

Col available

## LoE/GoR

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.	
<b>R</b>	For ' <b>strong</b> ' recommendations on interventions that ' <b>should</b> ' 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 ' <b>strong</b> ' recommendations on interventions that ' <b>should not</b> ' 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.
<b>R</b>	For ' <b>conditional</b> ' recommendations on interventions that should be ' <b>considered</b> ', 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.

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

- ✓ All patients with advanced melanoma should be tested for mutations in BRAF and have their management discussed at a specialist MDT in order to determine the optimal management strategy taking into account patient fitness, co-morbidity, disease burden and overall aim of treatment.
- All patients with advanced melanoma should be offered the opportunity to participate in clinical trials.

### 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> Five-year survival of 14-33% was described in one retrospective review for those with distant subcutaneous and lung metastases respectively. This study showed prognostic significance for Breslow thickness, number of metastases and prior disease-free interval.<sup>191</sup>

### Systemic Therapy

#### BRAF AND MEK INHIBITORS:

**R** | Trametinib in combination with dabrafenib is recommended for patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma with a *BRAF* V600 mutation.

#### BRAF AND MEK INHIBITORS

Development of BRAF inhibitors (vemurafenib and dabrafenib) as single agents or in combination with a MEK inhibitor (cobimetanib and trametinib) represents a major advance for patients with advanced melanoma.

Two open label RCTs demonstrated that BRAF inhibitors (vemurafenib and dabrafenib) improved response and progression-free survival (PFS) compared to chemotherapy alone in patients with unresectable stage IIIC or stage IV *BRAF* mutation-positive melanoma with a response rate of 48% and 50% versus 5% and 6%; PFS 5.3 and 5.1 months versus 1.6 and 2.7 months respectively.<sup>194,195</sup> Response is further improved with the combination of a BRAF inhibitor (vemurafenib or dabrafenib) and a MEK inhibitor (cobimetanib or trametinib), with an improved response rate and PFS compared to a BRAF inhibitors alone (response rate 64–68% versus 45–51% for BRAF inhibitors alone and PFS 9.3 to 11.4 months versus 6.2 to 8.8 months).<sup>196-198</sup>

1-  
1\*

The toxicity profile for BRAF inhibitors compared to combination BRAF and MEK inhibitors is diverse: grade 3-4 toxicity rates range from 28–63% for BRAF inhibitor alone and 35–65% for combination therapy.<sup>194-198</sup>

Vemurafenib and dabrafenib are accepted for use by the SMC as monotherapy for the treatment of patients with *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma as first-line therapy (see section 12.4). Trametinib in combination with dabrafenib is approved for use in the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a *BRAF* V600 mutation.

#### IMMUNOTHERAPIES

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

Development of novel immunotherapies (ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab) as single agents or in combination represents a major advance for patients with advanced 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).<sup>199</sup>

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.<sup>200</sup>

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).<sup>201</sup>

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).<sup>191</sup>

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%).<sup>199-203</sup>

While there is evidence of efficacy for novel immunotherapies, optimal choice, sequence and combination of therapies are still to be determined. Ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab monotherapy and ipilimumab/nivolumab combination therapy have been considered and accepted for use by the SMC (with restrictions) (see section 12.4).

## Radiotherapy

**R** | Single-dose radiotherapy of a least 8 Gy may be an effective treatment for bone metastases.

### BONE METASTASES

Studies looking at the treatment of bone metastases usually include only a small percentage of patients with melanoma. Recommendations have been extrapolated from the data available from studies of bone metastases from various tumour types. When using single fractions to palliate pain from bone metastases, an 8 Gy fraction is effective and provides superior pain relief to lower doses.<sup>218</sup> There does not appear to be an advantage to using 20 Gy in four fractions over an 8 Gy single fraction.<sup>219</sup> Some patients may benefit from higher dose, fractionated regimens, although this has not been fully established.<sup>220</sup>

---

## NICE, 2015 [39].

National Institute for Health and Care Excellence

Melanoma: assessment and management

## **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

this guideline has tried to focus on those areas of clinical practice (i) that are known to be controversial or uncertain; (ii) where there is identifiable practice variation; (iii) where there is a lack of high quality evidence; or (iv) where NICE guidelines are likely to have most impact.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

Critical Appraisal and Evidence Grading

“Following the literature search one researcher independently scanned the titles and abstracts of every article for each question, and full publications were obtained for any studies considered 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.”

Review Protokoll

Formulierung von Schlüsselfragen

Systematische Literaturrecherche in The Cochrane Library, Medline and Premedline 1946 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards, Web of Science

Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informell) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR spiegelt sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“

Formulierung der Empfehlungen durch Guideline Development Group (GDG) auf der Basis systematischer klinischer und ggf. ökonomischer Evidenzaufbereitung

Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft

### Recherche/Suchzeitraum:

bis Oktober 2014

## Stage III melanoma

### Surgical management

<b>Recommendations</b>	<b>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.</b>	
	<b>Possible advantages of completion lymphadenectomy</b>	<b>Possible disadvantages of completion lymphadenectomy</b>
	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.	
	<b>Offer therapeutic lymph node dissection to people with palpable stage IIIB-IIIC melanoma or nodal disease detected by imaging.</b>	

#### *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.

### In-transit metastases:

<b>Recommendations</b>	<p>Refer the care of all people with newly diagnosed or progressive in-transit metastases to the specialist skin cancer multidisciplinary team (SSMDT).</p> <p>If palliative treatment for in-transit metastases is needed, offer palliative surgery as a first option if surgery is feasible.</p> <p>If palliative surgery is not feasible for people with in-transit metastases, consider the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• systemic therapy (for more information see recommendations in section 7.3)</li><li>• isolated limb infusion</li><li>• isolated limb perfusion</li><li>• radiotherapy</li><li>• electrochemotherapy in line with NICE's interventional procedure guidance on electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma</li><li>• CO<sub>2</sub> laser</li><li>• a topical agent such as imiquimod* (see section 5.2).</li></ul>
------------------------	---

#### *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 23 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**

#### Localised treatments for metastatic stage IV melanoma

<b>Recommendations</b>	<p>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.</p> <p>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).</p>
------------------------	--

#### *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

<b>Recommendations</b>	<p><b><u>Dabrafenib</u></b> For adults, see NICE's technology appraisal guidance on dabrafenib<sup>f</sup> for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma.</p> <p><b><u>Dacarbazine</u></b> Consider dacarbazine<sup>g</sup> for people with stage IV metastatic melanoma if immunotherapy or targeted therapy are not suitable.</p> <p>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.</p> <p><b><u>Ipilimumab</u></b> 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.</p> <p><b><u>Vemurafenib</u></b> For adults, 'Vemurafenib<sup>i</sup> is recommended as an option for treating BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma only if the manufacturer provides vemurafenib with the discount agreed in the patient access scheme'. [This recommendation is from NICE's technology appraisal guidance on vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma.]</p>
------------------------	---

### *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.

## Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

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

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
2	melanom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(skin* or cutaneous):ti (Word variations have been searched)
4	(neoplasm* or tumor* or tumour* or sarcoma* or cancer*):ti (Word variations have been searched)
5	#3 and #4
6	#1 or #2 or #5
7	#6 Publication Year from 2013 to 2018

## SR, HTAs in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	Suchfrage
1	"melanoma/therapy"[MeSH Terms]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title]) OR cutaneous[Title]
4	(((((neoplasm*[Title]) OR sarcoma*[Title]) OR tumor[Title]) OR tumors[Title]) OR tumour*[Title]) OR cancer*[Title])
5	(#3) AND #4
6	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
7	((#2 OR #5)) AND #6
8	(#1 OR #7)
9	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
10	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
11	(#9 OR #10)
12	(#8) AND #11
13	(#12) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	Suchfrage
1	melanoma[MeSH Terms]
2	melanom*[Title/Abstract]
3	(skin*[Title]) OR cutaneous[Title]
4	(((((neoplasm*[Title]) OR sarcoma*[Title]) OR tumor[Title]) OR tumors[Title]) OR tumour*[Title]) OR cancer*[Title])
5	(#3) AND #4
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title])
8	(#6) AND #7
9	(#8) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## Referenzen

1. **Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H.** Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. *Clin Transl Oncol* 2016;18(8):848-858.
2. **Amdahl J, Chen L, Delea TE.** Network Meta-analysis of Progression-Free Survival and Overall Survival in First-Line Treatment of BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma. *Oncol Ther* 2016;4(2):239-256.
3. **Chen P, Chen F, Zhou B.** Therapeutic efficacy and safety of combined BRAF and MEK inhibition in patients with malignant melanoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:5391-5403.
4. **Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F.** Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2017;3(3):366-373.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cobimetinib, Beschluss vom 2. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-205/2016-06-02\\_Geltende-Fassung\\_Cobimetinib\\_D-196.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-205/2016-06-02_Geltende-Fassung_Cobimetinib_D-196.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: Melanom in Kombination mit Trametinib), Beschluss vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-191/2016-03-17\\_Geltende-Fassung\\_Dabrafenib\\_nAWG\\_D-182.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-191/2016-03-17_Geltende-Fassung_Dabrafenib_nAWG_D-182.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib, Beschluss vom 3. April 2014 / 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-80/2016-06-16\\_Geltende-Fassung\\_Dabrafenib\\_D-076.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-80/2016-06-16_Geltende-Fassung_Dabrafenib_D-076.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom), Beschluss vom 5. Juni 2014 / 7. April 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-91/2016-04-07\\_Geltende-Fassung\\_Ipilimumab\\_nAWG\\_D-090.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-91/2016-04-07_Geltende-Fassung_Ipilimumab_nAWG_D-090.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung 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), Beschluss vom 15. Dezember 2016 / 7. Dezember 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-297/2017-12-15\\_2017-12-07\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab-Ipilimumab\\_D-241\\_D-295.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-297/2017-12-15_2017-12-07_Geltende-Fassung_Nivolumab-Ipilimumab_D-241_D-295.pdf).

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab, Beschluss vom 7. Januar 2016 / 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-179/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_D-176.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-179/2016-12-15_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-176.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab, Beschluss vom 4. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-184/2016-02-04\\_Geltende-Fassung\\_Pembrolizumab\\_D-186.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-184/2016-02-04_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_D-186.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talimogen laherparepvec, Beschluss vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-243/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Talimogen-laherparepvec\\_D-237.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-243/2016-12-15_Geltende-Fassung_Talimogen-laherparepvec_D-237.pdf).
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib, Beschluss vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-197/2016-03-17\\_Geltende-Fassung\\_Trametinib\\_D-183.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-197/2016-03-17_Geltende-Fassung_Trametinib_D-183.pdf).
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib, Beschluss vom 6. März 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-79/2014-03-06\\_Geltende-Fassung\\_Vemurafenib\\_D-074.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-79/2014-03-06_Geltende-Fassung_Vemurafenib_D-074.pdf).
15. **Guan X, Wang H, Ma F, Qian H, Yi Z, Xu B.** The Efficacy and Safety of Programmed Cell Death 1 and Programmed Cell Death 1 Ligand Inhibitors for Advanced Melanoma: A Meta-Analysis of Clinical Trials Following the PRISMA Guidelines. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(11):e3134.
16. **Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, Zhu B.** Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(26):e7325.
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-35 (Dabrafenib); Addendum; Auftrag A14-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 14.03.2014. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 210). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-10\\_Addendum-zum-Auftrag-A13-35\\_Dabrafenib.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-10_Addendum-zum-Auftrag-A13-35_Dabrafenib.pdf).
18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet); Addendum; Auftrag A14-11 [online]. Köln (GER): IQWiG; 26.03.2014. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 213). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-11\\_Addendum-zum-Auftrag-A13-44\\_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-11_Addendum-zum-Auftrag-A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet.pdf).

19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Cobimetinib - Addendum zum Auftrag A15-52; Addendum; Auftrag A16-20 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.05.2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 393). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-20\\_Cobimetinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-52.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-20_Cobimetinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-52.pdf).
20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Cobimetinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-52 [online]. Köln (GER): IQWiG; 11.03.2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 375). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-52\\_Cobimetinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-52_Cobimetinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-35 [online]. Köln (GER): IQWiG; 23.12.2013. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 203). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-35\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-39 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.12.2015. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 353). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-39\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib/Trametinib – Addendum zu den Aufträgen A15-39 und A15-40; Addendum; Auftrag A16-05 [online]. Köln (GER): IQWiG; 24.02.2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 364). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-05\\_Dabrafenib-Trametinib\\_Addendum-zu-den-Auftraegen-A15-39-und-A15-40.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-05_Dabrafenib-Trametinib_Addendum-zu-den-Auftraegen-A15-39-und-A15-40.pdf).
24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 13.03.2014. [Zugriff: 30.01.2018]. (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).
25. **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: 30.01.2018]. (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).
26. **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: 30.01.2018]. (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).
27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Melanom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-35 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.09.2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (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).
28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Melanom) – Addendum zum Auftrag A16-35; Addendum; Auftrag A16-68 [online]. Köln

- (GER): IQWiG; 21.11.2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (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).
29. **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: 30.01.2018]. (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).
  30. **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: 30.01.2018]. (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).
  31. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Talimogen laherparepvec (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-37 [online]. Köln (GER): IQWiG; 09.09.2016. [Zugriff: 30.01.2018]. (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).
  32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-40 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.12.2015. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 354). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-40\\_Trametinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-34 [online]. Köln (GER): IQWiG; 11.12.2013. [Zugriff: 30.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 199). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-34\\_Vemurafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  34. **Jin C, Zhang X, Zhao K, Xu J, Zhao M, Xu X.** The efficacy and safety of nivolumab in the treatment of advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials. *Onco Targets Ther* 2016;9:1571-1578.
  35. **Karlsson AK, Saleh SN.** Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:325-339.
  36. **Kim S, Kim HT, Suh HS.** Combination therapy of BRAF inhibitors for advanced melanoma with BRAF V600 mutation: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2017:1-8.
  37. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernr. 032-024OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2016. [Zugriff: 26.03.2018]. 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).
  38. **Lin Z, Chen X, Li Z, Luo Y, Fang Z, Xu B, et al.** PD-1 Antibody Monotherapy for Malignant Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(8):e0160485.

39. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 26.03.2018]. (NICE guideline; Band 14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence/full-guideline-pdf-250314589>.
40. **Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion SV, Rossi CR, Mocellin S.** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(2):Cd011123. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011123.pub2/abstract>.
41. **Quinn C, Ma Q, Kudlac A, Palmer S, Barber B, Zhao Z.** Indirect Treatment Comparison of Talimogene Laherparepvec Compared with Ipilimumab and Vemurafenib for the Treatment of Patients with Metastatic Melanoma. *Adv Ther* 2016;33(4):643-657.
42. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 26.03.2018]. (SIGN Publication; Band 146). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.
43. **Xie T, Huang CY, Kang X, Luo JS, Qin XM, Han F.** A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy with Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials. *J Cell Biochem* 2018;119(1):640-649.
44. **Yun S, Vincelette ND, Green MR, Wahner Hendrickson AE, Abraham I.** Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med* 2016;5(7):1481-1491.