

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ipilimumab (Yervoy®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	39

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-038 .....	18
Tabelle 1-9: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1 .....	23
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	34
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	36
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-MS	Bristol-Myers Squibb
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAFwt	BRAF-V600-wildtyp
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
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
EQ-5D-VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – Visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierender Faktor
HR	Hazard Ratio
Ipi	Ipilimumab
irNW	Immunvermittelte Nebenwirkungen
irUE	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
Nivo	Nivolumab

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dierk Neugebauer
<b>Position:</b>	Director Market Access
<b>Adresse:</b>	Arnulfstraße 29 D – 80636 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 12142 – 186
<b>Fax:</b>	+49 89 12142 – 262
<b>E-Mail:</b>	Dierk.Neugebauer@bms.com

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Uxbridge Business Park Sanderson Road GB – Uxbridge UB8 1DH

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ipilimumab
<b>Handelsname:</b>	Yervoy®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC11

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Das Immunsystem kann von Tumorzellen gebildete Antigene als körperfremd erkennen und die Tumorzellen angreifen. Entgehen Tumorzellen diesem Verteidigungssystem, kann Krebs entstehen.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen sich immunonkologische Wirkstoffe wie Nivolumab und Ipilimumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als CTLA-4-Inhibitor die spezifische, zelluläre Immunabwehr des Körpers und damit den physiologischen Eliminierungsprozess von Krebszellen verstärkt.

Nivolumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als Inhibitor des PD-1-Rezeptors die Aktivierung der T-Zellen erhält und die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärkt.

Bei Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab ist von einem synergistischen Effekt auf die Immunantwort und die körpereigene Krebsabwehr auszugehen, da die CTLA-4- und PD-1-Signalweg-Blockaden in verschiedenen Phasen der zellulären Immunantwort an unterschiedlichen Stellen im Körper ablaufen.

Pembrolizumab ist ein weiterer PD-1-inhibierender Antikörper. Talimogen laherparepvec ist ein gentechnisch verändertes, abgeschwächtes Herpes-simplex-Virus Typ 1, das das Absterben

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von infizierten Tumorzellen und dabei auch die Freisetzung von Tumor-Antigenen bewirkt. Es wird angenommen, dass es zusammen mit dem Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierendem Faktor (GM-CSF) zusätzlich eine systemische Antitumor-Immunantwort im Sinne einer Effektor-T-Zell-Antwort fördert. BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) wirken spezifisch direkt auf die Tumorzelle, sofern eine BRAF-V600-Mutation vorliegt. Cobimetinib und Trametinib wirken über die Hemmung von MEK-Kinasen bei BRAF-V600-Mutation positiven Patienten. BRAF- und MEK-Inhibitoren sollen gemäß S3-Leitlinie in Kombination eingesetzt werden.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.</p> <p>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).<sup>b</sup></p>	31. Mai 2018	D
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnitts 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu YERVOY® (Stand: Mai 2018) zu entnehmen.</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.	13. Juli 2011
YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. <sup>a</sup>	31. Oktober 2013
YERVOY ist als Monotherapie <sup>c</sup> zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4). <sup>b</sup>	18. Januar 2018
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für die Erstlinientherapie bei Melanomen wurde der Satzteil „die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ aus dem ursprünglichen Indikationstext gestrichen.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassungserweiterung auf Jugendliche wurde der Indikationstext um diese Altersgruppe erweitert. Der Wortlaut des Abschnitts 4.4, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiet“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu YERVOY® (Stand: Mai 2018) zu entnehmen.</p> <p>c: ‚als Monotherapie‘ wurde zur Differenzierung bei Zulassung der Kombinationstherapie in den Indikationstext zur Monotherapie eingefügt.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Gesamtpopulation)	Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib
D1	<i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (BRAF-V600-Teilpopulation)</i>	<i>Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib</i>
D2	<i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFWt-Teilpopulation)</i>	<i>Nivolumab oder Pembrolizumab</i>
D3	<i>Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</i>	<i>Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (unter Ausschluss der Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin)</i>
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen liegen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bereits Beschlüsse vor, die die vom G-BA festgelegte ZVT bestimmen. Ein erneutes Beratungsgespräch mit dem G-BA fand aufgrund der Übertragbarkeit der ZVT auf die hier vorliegende Bewertung sowie die Aktualität der Beschlüsse vom 15.12.2016 und 07.12.2017 nicht statt. Die in den genannten Beschlüssen definierte ZVT fasst sich wie folgt:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:  
Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor:  
Nivolumab oder Pembrolizumab
- Vorbehandelte Patienten:  
eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

Die Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin sind nach Ansicht von B-MS aufgrund des stetigen Wandels an Therapieoptionen und neu etablierten Therapiestandards für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms auch für die Teilpopulation vorbehandelter Patienten keine geeignete ZVT mehr. Daher wird die ZVT für die Teilpopulation vorbehandelter Patienten um den Zusatz „(unter Ausschluss der Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin)“ ergänzt.

Nach Ansicht von B-MS ergibt sich bei Anwendung der Kriterien 1 bis 4 gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA Nivolumab oder Pembrolizumab als ZVT, und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus, oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – alternativ zu den genannten Checkpoint-Inhibitoren Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifizierer keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Status und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis mit Nivolumab, Ipilimumab und deren Kombination darstellt. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation nach Ansicht von B-MS für den Nutznachweis herangezogen werden.

Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab wurde darüber hinaus unabhängig vom Vorbehandlungsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms auf Basis der Daten der nicht vorbehandelten Patienten zugelassen.

Die Festlegung der ZVT durch die Geschäftsstelle des G-BA wird dahingehend berücksichtigt, dass ergänzend die Fragestellungen untersucht werden, die sich aus den vom G-BA definierten Teilpopulationen mit den jeweiligen Vergleichstherapien ergeben. In den beiden Studien

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CA209-038 und CA209-170 wurden nur zu einem sehr kleinen ( $\leq 20$  % der schon geringen Patientenzahl) bzw. unbekanntem Anteil vorbehandelte Patienten eingeschlossen, sodass auf eine separate Darstellung der vorbehandelten Patienten verzichtet wird.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### **D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus oder dem Vorbehandlungsstatus), Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab**

Der medizinische Zusatznutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab wurde anhand der RCTs CA209-067 und CA209-038 bzw. aus der Meta-Analyse dieser beiden Studien mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nachgewiesen. Die Prüfarzt-gesponserte Studie CA209-170, in der therapienaive und systemisch vorbehandelte Patienten mit Hirnmetastasen untersucht werden, wird ergänzend dargestellt.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifizierer keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Status und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt. Eine Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des BRAF-Status ist somit nicht sinnvoll.

Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab wurde darüber hinaus unabhängig vom Vorbehandlungsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms auf Basis der Daten der nicht vorbehandelten Patienten zugelassen. In den beiden Studien CA209-038 und CA209-170 wurden nur zu einem sehr kleinen ( $\leq 20\%$  der schon geringen Patientenzahl) bzw. unbekanntem Anteil vorbehandelte Patienten eingeschlossen, sodass auf eine separate Darstellung verzichtet wird.

Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Fragestellung D) für die vom G-BA definierten Teilpopulationen (Fragestellungen D1, D2 und D3) herangezogen werden und aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten erfolgt die Ableitung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Zusatznutzens auch für die Teilpopulationen anhand ebendieser Ergebnisse. Die Ergebnisse für die Teilpopulationen sind ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt.

In Tabelle 1-8 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der ZVT Nivolumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

Bei der Interpretation der Studienergebnisse sind zwei Punkte zu berücksichtigen:

- Ein Großteil der Patienten aus dem Nivolumab-Arm erhielt in Studie CA209-067 nach Progress der Erkrankung als Folgetherapie den CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab. Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und daher hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wurde. Alle anderen subsequenten Therapien sind zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Wirksamkeit ausgleichen. Für Ipilimumab ist dies nicht der Fall. Dies führt zu einer deutlichen Verzerrung der Ergebnisse, da in klinischen Studien bei Folgetherapien die Unerwünschten Ereignisse (UE) nicht miterfasst werden können und somit nicht in der Gesamtauswertung berücksichtigt werden, während bei der Auswertung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) die Behandlung mit Folgetherapien durchaus eingeschlossen wird. Eine erhöhte Belastung durch UE tritt jedoch auch unter der Sequenztherapie mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab häufig auf. Ohne Berücksichtigung dieses Sachverhaltes ist bei dem laut G-BA vorzunehmenden Vergleich gegenüber einer Monotherapie eine Imbalance bei der Interpretation der Studienergebnisse zu Ungunsten der zu bewertenden Arzneimittelkombination Nivolumab+Ipilimumab zu vermuten.
- Die herangezogene Studie CA209-067 war für den vom G-BA geforderten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit Nivolumab nicht geplant. Die Fallzahlplanung und die Zeitpunkte der geplanten Datenschnitte in CA209-067 waren explizit für den Vergleich mit Ipilimumab ausgelegt. Dementsprechend ist der Vergleich gegenüber Nivolumab nicht ausreichend gepowert, und es gibt auch keinen präspezifizierten Datenschnitt für diesen Vergleich. Die Studie CA209-038 hat aufgrund ihrer geringen Patientenzahlen ebenfalls eine geringe Power, um Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab aufzudecken. Da Nivolumab als Monotherapie bereits eine sehr effektive Therapieoption beim fortgeschrittenen Melanom darstellt und die Immun-Checkpoint-Inhibitoren sich durch eine besonders lang andauernde Wirkung auszeichnen, ist außerdem für den hier geforderten Vergleich eine deutlich längere Beobachtungszeit als zum Beispiel für den Vergleich gegenüber Ipilimumab nötig. Um den Powerverlust der Analyse, der sich auch durch den 48-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 nicht auflösen lässt, auszugleichen, werden zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich zu den üblichen 95 %-Konfidenzintervallen auch die 85 %-Konfidenzintervalle betrachtet.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab derzeit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Dieser basiert auf einer

Verbesserung des therapie relevanten Nutzens für den Endpunkt Mortalität insgesamt, insbesondere durch einen positiven Trend für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, bei Betrachtung der 85 %-Konfidenzintervalle sogar durch einen statistisch signifikanten Vorteil, sowie einer Verlängerung des PFS und einem in dieser Population bislang kaum erreichten Ansprechen. Der Nachteil für die Endpunkte Verträglichkeit wirkt sich nicht in einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab aus. Die Unerwünschten Ereignisse sind i.d.R. mit den etablierten Therapiealgorithmen wirksam behandelbar. Ein großer Teil der Patienten profitiert auch nach einem Therapieabbruch wegen UE von einem lang anhaltenden Ansprechen.

**D1: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor, Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib.**

Für die Fragestellung D1 wurden keine Daten dargestellt. Es lag keine RCT für einen direkten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt. Ergebnisse eines Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib+Cobimetinib und Dabrafenib+Trametinib werden in Tabelle 1-9 ergänzend dargestellt.

Da nach Ansicht von B-MS auch Nivolumab oder Pembrolizumab neben den vom G-BA definierten Vergleichstherapien gleichwertige und geeignete ZVT-Optionen sind und es keine medizinische oder auf dem Wirkmechanismus basierende Rationale für eine Unterteilung der Patientenpopulation nach BRAF-Mutationsstatus gibt, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der größeren Aussagesicherheit der Ergebnisse anhand der Gesamtpopulation (Fragestellung D).

**D2: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab.**

Für die Fragestellung D2 sind die Ergebnisse der BRAFwt-Teilpopulation der Studie CA209-067 in Tabelle 1-8 ergänzend zu den Ergebnissen der Fragestellung D dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt aufgrund der größeren Aussagesicherheit der Ergebnisse anhand der Gesamtpopulation (Fragestellung D).

**D3: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (unter Ausschluss der Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin).**

Für die Fragestellung D3 liegen keine Daten eines direkten Vergleichs der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT vor. Ein indirekter Vergleich konnte und wurde nicht durchgeführt. In den beiden Studien CA209-038 und CA209-170 wurden nur zu einem sehr kleinen ( $\leq 20$  % der schon geringen Patientenzahl) bzw.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unbekannten Anteil vorbehandelte Patienten eingeschlossen, sodass auf eine separate Darstellung verzichtet wird. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens anhand der Gesamtpopulation (Fragestellung D).

Tabelle 1-8: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-038

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<b>Mortalität</b>		
<u>Gesamtpopulation (Fragestellung D):</u> Gesamtüberleben           Progressionsfreies Überleben           Objektive Ansprechrate	<p align="center"><b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b></p> <p align="center">HR = 0,848 (0,684; 1,052) 85 %-KI: (0,724; 0,993)</p> <p align="center"><u>Mediane Überlebenszeiten (Monate):</u></p> <p align="center"><b>CA209-067:</b> 48-Monats-Datenschnitt: N.A. vs. 36,93</p> <p align="center"><b>CA209-038<sup>(1)</sup>:</b> N.A. vs. N.A.</p> <p align="center"><u>Überlebensraten:</u></p> <p align="center"><b>CA209-067:</b> 48-Monats-Überlebensrate: 53,1 % (47,3; 58,5) vs. 46,5 % (40,8; 51,9)</p> <p align="center"><b>CA209-038<sup>(1)</sup>:</b> 12-Monats-Überlebensrate: 88,6 % (72,4; 95,5) vs. 74,6 % (49,2; 88,6)</p> <p align="center"><b>CA209-067:</b> 36-Monats-Datenschnitt: HR = 0,788 (0,643; 0,965)</p> <p align="center"><b>CA209-067:</b> 36-Monats-Datenschnitt: 58,3 % (52,6; 63,8) vs. 44,3 % (38,7; 50,0) RR = 1,31 (1,13; 1,53)</p>	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<p><u>BRAFwt-Teilpopulation</u> <u>(Fragestellung D2):</u> Gesamtüberleben</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Objektive Ansprechrare</p>	<p><b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b></p> <p>HR = 0,864 (0,670; 1,114) 85 %-KI: (0,716; 1,042)</p> <p><u>Mediane Überlebenszeiten (Monate):</u></p> <p><b>CA209-067:</b> 48-Monats-Datenschnitt: 42,15 vs. 33,28</p> <p><b>CA209-038<sup>(1)</sup>:</b> N.A. vs. 22,67</p> <p><u>Überlebensraten:</u></p> <p><b>CA209-067:</b> 48-Monats-Überlebensrate: 49,1 % (42,1; 55,7) vs. 44,2 % (37,4; 50,7)</p> <p><b>CA209-038<sup>(1)</sup>:</b> 12-Monats-Überlebensrate: 93,8 % (63,2; 99,1) vs. 76,2 % (42,7; 91,7)</p> <p><b>CA209-067:</b> 36-Monats-Datenschnitt: HR = 0,861 (0,672; 1,103)</p> <p><b>CA209-067:</b> 54,0 % (47,0; 60,8) vs. 46,8 % (40,0; 53,6) RR = 1,15 (0,96; 1,38)</p>	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MMRM)</b>		
<u>Gesamtpopulation (Fragestellung D):</u>  <u>BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):</u>	<p><b>CA209-067:</b> Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p> <p><b>CA209-067:</b> Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
<b>Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)</b>		
<u>Gesamtpopulation (Fragestellung D):</u>  <u>BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):</u>	<p><b>CA209-067:</b> Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p> <p><b>CA209-067:</b> Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
<b>Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D (MMRM)</b>		
<u>Gesamtpopulation (Fragestellung D):</u>  <u>BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):</u>	<p><b>CA209-067:</b> Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p> <p><b>CA209-067:</b> Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.</p>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</b>		
<u>Gesamtpopulation (Fragestellung D):</u> Jegliches UE <sup>(3)</sup>  <u>BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):</u> Jegliches UE <sup>(3)</sup>	<p><b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b> HR = 1,37 (1,17; 1,60)</p> <p><b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b> HR = 1,39 (1,15; 1,68)</p>	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<u>Gesamtpopulation (Fragestellung D):</u> UE Grad 3-4 <sup>(3,4)</sup>  <u>BRAFwt-Teilpopulation</u> <u>(Fragestellung D2):</u> UE Grad 3-4 <sup>(3,4)</sup>	<b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b> HR = 2,72 (1,53; 4,83)  <b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b> HR = 2,37 (1,88; 2,99)	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<u>Gesamtpopulation (Fragestellung D):</u> Schwerwiegende UE (SUE) <sup>(3)</sup>  <u>BRAFwt-Teilpopulation</u> <u>(Fragestellung D2):</u> Schwerwiegende UE (SUE) <sup>(3)</sup>	<b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b> HR = 2,71 (2,20; 3,34)  <b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b> HR = 2,95 (2,28; 3,81)	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<u>Gesamtpopulation (Fragestellung D):</u> Therapieabbruch wegen UE <sup>(3)</sup>  <u>BRAFwt-Teilpopulation</u> <u>(Fragestellung D2):</u> Therapieabbruch wegen UE <sup>(3)</sup>	<b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b> HR = 3,84 (2,79; 5,27)  <b>Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:</b> HR = 4,12 (2,78; 6,10)	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; BRAF-V600 = BRAF-V600-mutiert; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung(en); RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SNW = schwerwiegende NW; SUE = schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala

- (1) Dargestellt sind die gepoolten Daten der Studienteile 3 und 4.
- (2) Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE.
- (3) Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.
- (4) Hier wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt; Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1

Endpunkt MAIC	Nivo+Ipi vs. BRAF+MEK Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<b>Mortalität</b>		
<i>Nivo+Ipi vs. Dabrafenib+Trametinib</i>		
Gesamtüberleben:	HR = 0,64 (0,46; 0,89)	Basierend auf den hier dargestellten Daten findet keine Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage statt.  Die Ableitung des Zusatznutzens für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1 wird anhand der Gesamtpopulation/Fragestellung D durchgeführt.
Progressionsfreies Überleben:	HR = 0,83 (0,63; 1,10)	
Objektive Ansprechrare:	OR = 0,93 (0,60; 1,44)	
<i>Nivo+Ipi vs. Vemurafenib+Cobimetinib</i>		
Gesamtüberleben:	HR = 0,56 (0,36; 0,89)	Basierend auf den hier dargestellten Daten findet keine Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage statt.  Die Ableitung des Zusatznutzens für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1 wird anhand der Gesamtpopulation/Fragestellung D durchgeführt.
Progressionsfreies Überleben:	HR = 0,94 (0,64; 1,39)	
Objektive Ansprechrare:	OR = 0,72 (0,40; 1,29)	
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-V600 = BRAF-V600-mutiert; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MEK = Mitogen-Activated Protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK); Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progressionsfreies Überleben		

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	ja
D1	<i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor</i>	ja
D2	<i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor</i>	ja
D3	<i>Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</i>	ja
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

***D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus), Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab***

▪ Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beim Gesamtüberleben

Die herangezogene Studie CA209-067 war für den hier geforderten Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab nicht geplant. Wenn man die Fallzahlplanung in Studie CA209-067 für den Vergleich gegenüber Ipilimumab auch für diesen Vergleich zugrunde legt, so sind auf Basis der für den finalen Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse nur 73 % (48-Monats-Datenschnitt) der Ereignisse für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die geplante Analyse der CA209-067 zum Gesamtüberleben war mit einer Power von 99 % geplant, und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab zeigte deutliche Überlegenheit gegenüber Ipilimumab. Die jetzige Analyse gegenüber Nivolumab hat in der Studie CA209-067 eine Power von ca. 30 %. Es ist ein positiver Trend zugunsten der Kombinationstherapie zu erkennen, HR = 0,848 (95 %-KI: 0,679; 1,059). Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich deutlich nach 12 Monaten, die Anzahl Todesfälle nimmt pro Datenschnitt im Nivolumab-Arm stärker zu als im Kombinationsarm, die HR über die Zeit waren ab Monat 3 dauerhaft kleiner als eins.

Auch die Studie CA209-038 hat aufgrund der geringen Patientenzahlen nur eine geringe Power, um Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab statistisch signifikant aufdecken zu können. Die Ergebnisse dieser Studie sind konsistent zu den Ergebnissen der RCT CA209-067 und lassen sich mit diesen in Meta-Analysen zusammenfassen.

Daher ist davon auszugehen, dass sich das nicht signifikante Ergebnis ausschließlich mit der fehlenden Power begründen lässt (siehe Modul 4D vom 27.06.2018, Abschnitt 4.2.5.2). Um den Powerverlust der Analyse, der sich auch durch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 nicht auflösen lässt, auszugleichen, werden zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich zu den üblichen 95 %-Konfidenzintervallen auch die 85 %-Konfidenzintervalle betrachtet.

Das HR liegt in der Meta-Analyse bei 0,848 (95 %-KI: (0,684; 1,052); 85 %-KI: (0,724; 0,993)) und zeigte somit einen deutlichen Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Bei ergänzender Betrachtung des 85 %-KIs zeigt sich sogar ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie beim Gesamtüberleben.

Auch die weiteren Ergebnisse der Einzelstudien bestätigen die Überlegenheit. In der Studie CA209-067 zeigte sich ein deutlich positiver Trend beim OS, der sich pro Datenschnitt stetig verstärkte: HR (36-Monats-Datenschnitt) = 0,858 (95 %-KI: 0,683; 1,079); HR (48-Monats-Datenschnitt) = 0,848 (95 %-KI: (0,679; 1,059); 85 %-KI: (0,721; 0,998)). Bei ergänzender Betrachtung des 85 %-KIs für das HR des 48-Monats-Datenschnitts zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Die mediane Überlebenszeit wurde auch nach 48 Monaten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch nicht erreicht und war in der Nivolumab-Gruppe 36,93 Monate, die obere KI-Grenze ist aber noch nicht sicher schätzbar.

Für die 12-Monats- (CA209-038) bzw. 48-Monats- (CA209-067) Überlebensraten zeigten sich für den Nivolumab+Ipilimumab-Arm numerische Vorteile gegenüber dem Nivolumab-Arm:

- CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt):  
12-Monats-Überlebensrate: 88,6 % (95 %-KI: 72,4; 95,5) unter Nivolumab+Ipilimumab vs. 74,6 % (95 %-KI: 49,2; 88,6) unter Nivolumab

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- CA209-067:  
48-Monats-Überlebensrate: 53,1 % (95 %-KI: 47,3; 58,5) unter Nivolumab+Ipilimumab vs. 46,5 % (95 %-KI: 40,8; 51,9) unter Nivolumab

In der Analyse der HR über die Zeit bis Monat 42 zeigte sich in CA209-067 bereits ab Monat drei ein HR kleiner als eins und damit zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Bei Betrachtung der ergänzend dargestellten Analyse der HR über die Zeit mit 85 %-Konfidenzintervallen lag nach 18 Monaten die obere Grenze des 85 %-KI erstmalig unter eins, überschreitet aber im späteren Zeitverlauf diese Grenze wieder aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen pro Zeitpunkt.

Signifikante Vorteile für PFS (CA209-067: HR = 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,97); medianer progressionsfreier Überlebensvorteil: 4,57 Monate) sowie für ORR (CA209-067: RR = 1,31 (95 %-KI: 1,13; 1,53)) bestätigen den Vorteil im Gesamtüberleben und zeigen eine deutliche Verbesserung unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Hervorzuheben ist, dass das partielle Ansprechen mit 38,9 % in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe deutlich höher war als in der Nivolumab-Gruppe mit 27,8 %.

- Zusatznutzen für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 sowie Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS nicht nachgewiesen

Für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich mit dem MMRM nur für eine der neun Symptomskalen (Diarrhoe) ein klinisch relevanter Nachteil für die Kombinationstherapie. Diarrhoe ist unter Nivolumab bzw. Nivolumab+Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE (irUE), welches unter Beachtung geeigneter Maßnahmen in der Regel durchaus wirksam behandelt werden kann. Darüber hinaus wurde dieses Ergebnis weder in der Analyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung noch der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference, MID) bestätigt.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich mit dem MMRM kein klinisch relevanter Unterschied.

- Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert nicht nachgewiesen

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie für die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert zeigte sich mit dem MMRM kein klinisch relevanter Unterschied.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Hinweis auf einen geringen Schaden für Jegliche UE und Häufigste UE Grad 1-2 sowie Hinweis auf einen erheblichen Schaden für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE

Für alle UE-Kategorien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie (Effektschätzer siehe Tabelle 1-8).

Vermehrte UE traten in CA209-067 jedoch nur in den ersten vier Zyklen auf. Bereits im Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück, im Zeitraum zwischen sechs und neun Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Insgesamt traten nach sechs Monaten kaum noch neue UE auf.

Patienten, welche die Kombinationstherapie wegen UE vorzeitig abbrechen mussten, hatten dennoch die erhöhte Chance auf ein Ansprechen (CA209-067: ORR (Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab) 65,3 % (95 %-KI: 57,1; 72,9) vs. 61,0 % (95 %-KI: 47,4; 73,5)), das unter der Kombinationstherapie deutlich länger anhielt (CA209-067: Patienten mit anhaltendem Ansprechen (Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab): 61,2 % vs. 52,8 %).

Dem derzeitig noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität steht der erhebliche Schaden in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung:

- Es gibt keinerlei Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität durch vermehrte UE gegenüber Nivolumab.
- UE treten primär in den ersten drei bis sechs Monaten, danach nur noch sehr wenig auf.
- Unter der Kombinationstherapie brechen viele Patienten die Therapie wegen UE vorzeitig ab, profitieren aber oft von einem lang anhaltenden Ansprechen.
- Ein großer Teil der Patienten erhält nach Progress unter einem PD-1-inhibierenden Antikörper eine Folgetherapie mit Ipilimumab. Diese Therapiesequenz ist ebenfalls mit erhöhten UE verbunden.
- Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab und Ipilimumab ist über viele Jahre hinweg gut untersucht. Aus den daraus gewonnenen Erfahrungen konnten bereits wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden, die sich in der klinischen Routine bewährt haben.
- Umfangreiche Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE sind in der Fachinformation sowie in der gemäß Risk Management Plan erstellten und vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigten Arztbroschüre, der Patientenkarte und der Patientenbroschüre zu finden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Ein geeignetes Management im Umgang mit UE kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern. Bei Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung meist die Option, die Therapie fortzuführen.
- Mit Ausnahme endokriner UE sind die Ereignisse bei unmittelbarer und konsequenter Anwendung der Behandlungsalgorithmen zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in der Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden.

***D1: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor, Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib***

Da sowohl die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab als auch Nivolumab oder Pembrolizumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen sind und eingesetzt werden, stellt nach Ansicht von B-MS Nivolumab oder Pembrolizumab auch für BRAF-V600-mutierte Patienten eine geeignete ZVT zum Nachweis des Zusatznutzens dar.

Die in Fragestellung D untersuchten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom umfassen auch Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren. Daher ist für die Fragestellung D1 der Nutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den Ergebnissen zur Fragestellung D (Gesamtpopulation) belegt.

Die Ergebnisse für den ergänzend dargestellten Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für den Vergleich mit der vom G-BA definierten ZVT Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib bestätigen zudem die Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren.

***D2: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab***

Die in Fragestellung D untersuchten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom umfassen auch Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumoren. Daher ist für die Fragestellung D2 der Nutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den Ergebnissen zur Fragestellung D (Gesamtpopulation) belegt.

Die Ergebnisse für die ergänzend dargestellte Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen zur Fragestellung D und bestätigen diese. Geringfügige Abweichungen in den Ergebnissen lassen sich durch die geringere Patientenzahl erklären.

***D3: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie***

Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab ist unabhängig von Art und Umfang der Vorbehandlung für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Somit ist die Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten für den Einsatz der

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Kombinationstherapie nicht relevant. In den beiden Studien CA209-038 und CA209-170 wurden nur zu einem sehr geringen ( $\leq 20\%$  der schon geringen Patientenzahl) bzw. unbekanntem Anteil vorbehandelte Patienten eingeschlossen, sodass auf eine separate Darstellung verzichtet wird.

Daher ist der Nutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Fragestellung D3 mit den Ergebnissen zur Fragestellung D (Gesamtpopulation) belegt.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Resultierend insbesondere aus der geringen Power für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab-Monotherapie ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens derzeit noch nicht möglich.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben zeigen einen deutlich positiven Trend für die Kombinationstherapie, bei Betrachtung der 85 %-Konfidenzintervalle sogar einen signifikanten Vorteil, der durch den numerischen Vorteil bei den Überlebensraten und die signifikanten Vorteile für PFS und ORR bestätigt wird. Eine längere Beobachtungszeit ist für die abschließende Quantifizierung notwendig. Auch die EMA fordert die Einreichung der Daten aus dem Datenschnitt nach 5 Jahren Nachbeobachtung, sobald diese vorliegen. Der bedeutsame medizinische Nutzen der Kombinationstherapie gegenüber anderen zur Verfügung stehenden Therapien, darunter auch Nivolumab, wird sowohl durch die Anwendung als Therapiestandard in vielen medizinischen Zentren als auch durch die Wirksamkeit bei Patienten mit besonders schlechten Prognosen, wie bei Patienten mit erhöhten LDH-Serumspiegeln, Hirnmetastasen oder Schleimhautmelanomen, unterstrichen. Die Überlebensrate in den genannten Patientengruppen liegt deutlich unter der von Patienten mit kutanen Melanomen. Verschiedene Studien konnten jedoch bereits zeigen, dass die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gerade bei diesen Patienten gegenüber Nivolumab oder Ipilimumab überlegen ist und als Therapiestandard von Experten bereits empfohlen wird. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen von Nivolumab+Ipilimumab somit derzeit als „**nicht quantifizierbar**“ eingestuft.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zulassung umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom. Die Zielpopulation umfasst nicht vorbehandelte sowie vorbehandelte Patienten, darunter sowohl Patienten mit BRAF-V600-mutiertem und BRAF-V600-wildtyp-Tumor. Obwohl eine derartige Unterscheidung kein primäres und alleiniges Entscheidungskriterium für bzw. gegen eine Therapieoption darstellt, insbesondere auch gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie mit Stand April 2018, werden diese Patienteneigenschaften im Folgenden kurz beschrieben.

### *Nicht vorbehandelte Patienten*

Laut Paul-Ehrlich-Institut sind nur diejenigen Patienten als therapienaiv (nicht vorbehandelt) anzusehen, die zuvor keine systemische Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. Umfasst sind somit Patienten, bei denen in einem früheren Stadium der Erkrankung (Stadium I oder II) bereits eine Behandlung des Melanoms erfolgte, deren Erkrankung jedoch zwischenzeitlich fortgeschritten ist und die das fortgeschrittene Stadium III oder IV erreicht haben, sowie Patienten, die bei der Erstdiagnose des Melanoms bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung erreicht haben.

### *Vorbehandelte Patienten*

Die Definition „vorbehandelt“ ergibt sich komplementär aus der Definition „therapienaiv“: Als vorbehandelt gelten alle Patienten, bei denen bereits mindestens eine systemische antineoplastische Therapie im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms durchgeführt wurde und deren Tumor nicht ansprach oder nach dieser Behandlung progredient wurde.

### *BRAF-V600-Mutation*

Eine mögliche therapeutische Relevanz der BRAF-V600-Mutation ist v.a. darin begründet, dass seit 2011 spezifische BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) sowie seit 2015 MEK-Inhibitoren (Trametinib und Cobimetinib für die Kombinationstherapie) verfügbar sind.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihrer Wirkmechanismen als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

absehbar. Ferner zeigte sich in Studie CA209-067 keine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Status und die Ergebnisse der BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Bis 2011 betrug das 1-Jahres-Überleben für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom etwa 25 %. Mit Einführung von Ipilimumab entstand für diese Patienten erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben. Ausschließlich für Patienten mit BRAF-V600-Mutation stehen inzwischen BRAF-Inhibitoren sowie deren Kombination mit MEK-Inhibitoren zur Verfügung. Seit 2015 zugelassen sind die PD-1-inhibierenden Antikörper Nivolumab sowie Pembrolizumab, jeweils als Monotherapie und unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus.

Für viele Patienten kann dennoch kein lang anhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben erreicht werden. Mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab steht seit Mai 2016 eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Für die Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor ist diese weitere Therapieoption wichtig, da bei diesen Patienten der Einsatz der BRAF/MEK-Inhibitoren nicht infrage kommt und folglich die Therapieoptionen zusätzlich begrenzt sind. Aber auch bei einem BRAF-V600-mutierten Tumor stellt die Kombinations-therapie eine sehr wichtige Therapieoption dar, da es unter der Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren häufig zu Resistenzbildung kommt. Darüber hinaus bietet die Kombinations-therapie Nivolumab+Ipilimumab eine in der klinischen Praxis unentbehrliche Therapieoption auch für Patienten mit besonders ungünstigen Prognosen, wie Patienten mit erhöhten LDH-Serumspiegeln, Schleimhautmelanomen und Melanomen mit Hirnmetastasen. Die Überlebensrate dieser Patientenpopulationen liegt deutlich unter dem Durchschnitt für Patienten mit kutanen Melanomen und wirksame systemische Therapien sind sehr begrenzt.

Die bereits erfolgte Empfehlung in der aktuellen S3-Leitlinie bestätigt den Stellenwert der Kombinationstherapie. Der durch die DGHO in ihrer Stellungnahme bestätigte Einsatz als Standardtherapie in vielen medizinischen Zentren untermauert die Bedeutung dieser Therapieoption umso mehr.

Die Ergebnisse für die Kombinationstherapie zum OS sind derzeit noch unreif. Es zeigt sich aber bereits ein deutlich positiver Trend zu Gunsten der Kombination beim OS, der sich insbesondere im noch nicht erreichten medianen Überleben sowie dem signifikanten Vorteil für PFS und ORR widerspiegelt. Bei Betrachtung der 85 %-Konfidenzintervalle ergibt sich sogar ein signifikanter Vorteil beim OS. Die unter der Kombination vermehrt auftretenden UE bilden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich i.d.R. unter den etablierten Behandlungsalgorithmen zurück und führen gegenüber Nivolumab nicht zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität. Zusammengekommen bedeutet dies eine deutliche patientenrelevante Verbesserung.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	2.668 – 3.546
D1	<i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor</i>	773 – 916
D2	<i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor</i>	908 – 1.075
D3	<i>Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</i>	987 – 1.555
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Nicht quantifizierbar	2.668 – 3.546
D1	<i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor</i>	<i>Therapienaive Patienten, BRAF-V600-mutiert</i>	<i>s. Gesamtpopulation</i>	<i>773 – 916</i>
D2	<i>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor</i>	<i>Therapienaive Patienten, BRAFwt</i>	<i>s. Gesamtpopulation</i>	<i>908 – 1.075</i>
D3	<i>Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</i>	<i>Vorbehandelte Patienten</i>	<i>s. Gesamtpopulation</i>	<i>987 – 1.555</i>
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
D	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	131.887,68 - 138.528,64	351.876.330 - 491.222.557
D1	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor	s. Gesamtpopulation	101.949.177 - 126.892.234
D2	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor	s. Gesamtpopulation	119.754.013 - 148.918.288
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	s. Gesamtpopulation	130.173.140 - 215.412.035
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
351.876.330 - 491.222.557

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	131.887,68 - 138.528,64	351.876.330 - 491.222.557
D1	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor	Therapienaive Patienten, BRAF-V600-mutiert	s. Gesamtpopulation	101.949.177 - 126.892.234
D2	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor	Therapienaive Patienten, BRAFwt	s. Gesamtpopulation	119.754.013 - 148.918.288
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Vorbehandelte Patienten	s. Gesamtpopulation	130.173.140 - 215.412.035
BRAF = v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
351.876.330 - 491.222.557

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
D	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	77.102,48 - 78.025,48	205.709.417 - 276.678.352
D	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	106.175,20	283.275.434 - 376.497.259
D1	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor	Vemurafenib+ Cobimetinib	Therapienaive Patienten, BRAF-V600-mutiert	144.773,44	111.909.869 - 132.612.471

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
D1	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor	Dabrafenib+ Trametinib	Therapienaive Patienten, BRAF-V600-mutiert	124.132,48	95.954.407 - 113.705.352
D1	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor	Nivolumab	Therapienaive Patienten, BRAF-V600-mutiert	s. Gesamtpopulation	59.600.217 - 71.471.340
D1	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor	Pembrolizumab	Therapienaive Patienten, BRAF-V600-mutiert	s. Gesamtpopulation	82.073.430 - 97.256.483
D2	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor	Nivolumab	Therapienaive Patienten, BRAFwt	s. Gesamtpopulation	70.009.052 - 83.877.391
D2	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor	Pembrolizumab	Therapienaive Patienten, BRAFwt	s. Gesamtpopulation	96.407.082 - 114.138.340
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Nivolumab	Vorbehandelte Patienten	s. Gesamtpopulation	76.100.148 - 121.329.621

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Pembrolizumab	Vorbehandelte Patienten	s. Gesamtpopulation	104.794.922 - 165.102.436
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Vemurafenib	Vorbehandelte Patienten	73.445,30	72.490.511 - 114.207.442
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Vemurafenib+ Cobimetinib	Vorbehandelte Patienten	144.773,44	142.891.385 - 225.122.699
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Dabrafenib+ Trametinib	Vorbehandelte Patienten	124.132,48	122.518.758 - 193.026.006
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Dabrafenib	Vorbehandelte Patienten	70.980,94	70.058.188 - 110.375.362
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Trametinib	Vorbehandelte Patienten	53.151,54	52.460.570 - 82.650.645
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Ipilimumab	Vorbehandelte Patienten	74.281,52	73.315.860 - 115.507.764
D3	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom	Talimogen laherparepvec	Vorbehandelte Patienten	36.891,66 - 147.566,64	36.412.068 - 229.466.125
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

In der aktuellen Fachinformation sind die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse genannt.

Die Behandlung mit Ipilimumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

Ipilimumab ist im Kühlschrank (2° C bis 8° C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden. Eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 25° C und 2° C bis 8° C nachgewiesen.

Ipilimumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irNW) beobachtet werden. Unter der Kombinationstherapie wurden höhere Häufigkeiten von irNW beobachtet als unter Nivolumab. Die meisten dieser NW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement. Bei der Kombinationstherapie sollen Patienten fortlaufend auf kardiale und pulmonale NW hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von irNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender irNW beschrieben.

Vor einer Behandlung mit der Kombination sollten Ärzte die individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika sorgfältig unter Berücksichtigung des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Kombination relativ zur Nivolumab-Monotherapie bewerten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem sollten Ärzte das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Ipilimumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen.

Für Kinder unter 12 Jahren, Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, symptomatischen Hirnmetastasen, einem anfänglichen ECOG Performance-Status  $\geq 2$ , okulärem/uvealem Melanom, Autoimmunerkrankung, kontrollierter Natriumdiät, für Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, sowie für Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen. Die Behandlung pädiatrischer Patienten mit okulärem Melanom, aktiven Hirnmetastasen und einer Vorbehandlung mit CTLA-4-, PD-1-, PD-L1- oder CD137- zielorientierten Wirkstoffen unterliegt laut Fachinformation ebenso besonderen (Warn-) Hinweisen und Vorsichtsmaßnahmen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Ipilimumab sind in der Anlage II der SmPC hinterlegt. B-MS setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend der Anforderungen der Zulassungsbehörde ein.

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.
- Die Patientenkarte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Sie bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.
- Die Informationsbroschüre für Patienten bietet den Patienten neben der Patientenkarte ergänzende Informationen zu Behandlung und dem Therapieregime, den wichtigsten Nebenwirkungen sowie damit assoziierten Symptomen, sowie Nachsorge-Empfehlungen und besondere Vorsichtsmaßnahmen. Sie soll Gesundheitsrisiken weiter minimieren und das Monitoring auftretender Nebenwirkungen sicherstellen.