

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

Datum	8. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) (Ab- lauf Befristung), Nr. 665, A18-40, Version 1.0, Stand: 13.09.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektro-
nisch 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: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 10	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <table border="1" data-bbox="331 576 1205 767"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 576 768 619">Indikation</th> <th data-bbox="768 576 1205 619">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 619 768 767">nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor</td> <td data-bbox="768 619 1205 767">Nivolumab oder Pembrolizumab</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>Die AkdÄ stimmt der vom G-BA bestimmten ZVT zu.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	Nivolumab oder Pembrolizumab	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	Nivolumab oder Pembrolizumab					
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5–6, S. 11–27	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Es wurden die Studien CA209-067 (CheckMate 067) (7) und CA209-038 (CheckMate 038) in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p>Studie CA209-067 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, dreiarmige, aktiv kontrollierte Studie der Phase III bei Patienten</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten mit fortgeschrittenem, unresektablem (oder metastasiertem), unbehandeltem Melanom mit einer Randomisierung 1:1:1 zwischen den Armen Nivolumab vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (7).</p> <p>Insgesamt wurden 316 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab-Arm und 314 in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status (positiv vs. negativ, nicht bestimmbar), BRAF-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad (M0, M1a (Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten), M1b (Lungenmetastase(n)) vs. M1c (Fernmetastase(n) anderer Lokalisation)).</p> <p>Die Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe erhielten in der zwölfwöchigen Induktionsphase alle 3 Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (intravenös [i.v.] über 60 Minuten) in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab (i.v. über 90 min). Die Vergleichsgruppe erhielt alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i.v. über 60 Minuten). In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i.v. über 60 Minuten). Es werden nur die Patienten mit BRAF-wt-Status in dieser Stellungnahme berücksichtigt.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie sind PFS sowie OS. Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (EORTC QLC-C30, EQ-5D VAS) sowie Nebenwirkungen.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den Ergebnissen des Datenschnitts zum 05.08.2018.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für alle anderen Endpunkte werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 24.05.2017 herangezogen.</p> <p>Studie CA209-038 ist eine noch unveröffentlichte, multizentrische, offene, mehrarmige, teils randomisierte und aktiv kontrollierte Studie der Phase I. Ziel der Studie ist es, die Pharmakodynamik der Behandlung auf verschiedene Biomarker zu erfassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die randomisierten Studienteile 3 und 4 relevant, in denen jeweils die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen wird.</p> <p>Es wurden Patientinnen und Patienten (≥ 16 Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, mit bekanntem BRAF-V600-Status sowie einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden für Teil 3 der Studie 26 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 12 in den Nivolumab-Arm im Verhältnis 2:1 randomisiert. Für Teil 4 der Studie wurden insgesamt jeweils 11 Patientinnen und Patienten in den Kombinations- bzw. dem Nivolumab-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Aufgrund des Designs und der geringen Patientenzahl ist diese Studie für die Bewertung nur von geringer Relevanz.</p> <p>Die Behandlung der Patienten entspricht im Wesentlichen der der Studie CA209-067. Es wurden keine relevanten Daten zu Symptomatik und HRQoL erhoben.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 7–9, S. 28–45	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS), Datenschnitt vom 08.05.2018</p> <p><u>Medianes Überleben in Monaten</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CA209-067</p> <p>Nivolumab + Ipilimumab (NIPI) 42,15 vs. Nivolumab 33,28 (Hazard Ratio (HR) 0,88; 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) 0,68–1,15; p = 0,353).</p> <p>Das Drei-Jahres-Überleben betrug im NIPI-Arm 53,5 % (95 % CI 46,5–60,0 %), im Nivolumab-Arm 47,9 % (95 % CI 41,1–54,4 %).</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI nicht erreicht (n. e.) vs. Nivolumab 22,67 (HR 0,71 (95 % CI 0,17–2,98; p = 0,639).</p> <p>Teil 4 NIPI n. e. vs. Nivolumab n. e. (HR nicht berechnet (n. b.)).</p> <p>In der gepoolten Analyse der Therapiearme ergab sich HR 0,86 (95 % CI 0,67–1,11); kein p-Wert angegeben.</p> <p>Es zeigte sich in beiden Studien ein numerischer aber kein statistisch signifikanter Vorteil für NIPI vs. Nivolumab.</p> <p>Morbidität (nur CA209-067)</p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung und Diarrhö zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen NIPI vs. Nivolumab.</p> <p>Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von NIPI im Vergleich zu Nivolumab.</p> <p>NIPI 16,0 % vs. Nivolumab 9,7 % (HR 1,82 (95 % CI 1,06–3,14; p = 0,031).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das PFS wurde vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen, da es kein allgemein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt ist.</p> <p>Es wird hier ergänzend dargestellt.</p> <p>36-Monats-PFS zum Datenschnitt vom 24.05.2017:</p> <p>NIPI 42,7 % vs. Nivolumab 38,9 %, (HR 0,861; 95 % CI 0,672–1,103; p = 0,2428).</p> <p>Gesundheitszustand (nur CA209-067)</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von NIPI im Vergleich zu Nivolumab; der Unterschied liegt jedoch unterhalb der klinischen Relevanzschwelle.</p> <p>Mittelwert-Änderungen NIPI –4,6 vs. Nivolumab –0,8; Mittelwertdifferenz –3,7 (95 % CI –6,6 bis –0,8); p = 0,012, Hedges`g –0,27 (95 % CI –0,48 bis –0,06).</p> <p>HRQoL (nur CA209-067)</p> <p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen NIPI vs. Nivolumab.</p> <p>Für den Endpunkt Verschlechterung der kognitiven Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von NIPI im Vergleich zu Nivolumab.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten</u> NIPI 44,2 vs. Nivolumab n. e. (HR 1,48; 95 %-CI 1,02–2,15; p = 0,039).</p> <p>Nebenwirkungen Für den Endpunkt „Immunvermittelte Nebenwirkungen“ sind keine relevanten Daten vorhanden.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CA209-067 NIPI 2,1 vs. Nivolumab 21,52 (HR 2,88; 95 % CI 2,22–3,75; p < 0,001). CA209-038 Teil 3 NIPI 1,91 vs. Nivolumab n. e. (HR n. b.). Teil 4 NIPI 2,04 vs. Nivolumab 14,26 (HR 2,73; 95 % CI 0,38–19,74; p = 0,299).</p> <p>Anteil der Patienten mit Ereignis: CA209-067 NIPI 75 % vs. Nivolumab 43,3 %. CA209-038 Teil 3 NIPI 69,2 % vs. Nivolumab 0 %. Teil 4 NIPI 66,7 % vs. Nivolumab 42,3 %.</p> <p>Gepoolte Analysen beider Studien: HR 2,95 (95 % CI 2,28–3,81); kein p-Wert angegeben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UE) (CTCAE Grad 3–4)</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <p>CA209-067 NIPI 2,0 vs. Nivolumab 10,61 (HR 2,32; 95 % CI 1,83–2,94; p < 0,001).</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI 2,1 vs. Nivolumab n. e. (HR 3,7; 95 % CI 0,81–16,93; p = 0,071).</p> <p>Teil 4 NIPI 1,81 vs. Nivolumab 14,32 (HR 4,2; 95 % CI 0,69–25,46; p = 0,09).</p> <p>Anteil der Patienten mit Ereignis:</p> <p>CA209-067 NIPI 79,7 % vs. Nivolumab 58,1 %.</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI 76,9 % vs. Nivolumab 28,6 %.</p> <p>Teil 4 NIPI 100 % vs. Nivolumab 71,4 %.</p> <p>Gepoolte Analysen beider Studien:</p> <p>HR 2,37 (95 % CI 1,88–2,99); kein p-Wert angegeben.</p> <p><u>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <p>CA209-067 NIPI 15,05 vs. Nivolumab n. e. (HR 4,17; 95 % CI 2,78–6,27; p < 0,001).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4E S. 663</p>	<p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI n. e. vs. Nivolumab n. e. (HR 3,58; 95 % CI 0,43–30,01; p = 0,209).</p> <p>Teil 4 NIPI n. e. vs. Nivolumab n. e. (HR 1,49; 95 % CI 0,09–23,94; p = 0,777).</p> <p>Anteil der Patienten mit Ereignis: CA209-067 NIPI 45,8 % vs. Nivolumab 14,4 %.</p> <p>CA209-038</p> <p>Teil 3 NIPI 46,2 % vs. Nivolumab 14,3 %.</p> <p>Teil 4 NIPI 33,3 % vs. Nivolumab 14,3 %.</p> <p>Gepoolte Analysen beider Studien: HR 4,12 (95 % CI 2,78–6,1); kein p-Wert angegeben.</p> <p>Subgruppen</p> <p>Bei den Abbrüchen wegen UE zeigten sich in Subgruppenanalysen positive Interaktionstests bez. Metastasierungsgrad und Alter. Die Effektmodifikation war jedoch nur qualitativ in dem Sinne, dass Abbrüche bei Metastasierungsgrad M0, M1a und M1b (HR 7,64 vs. 2,90 bei M1c; Interaktion p = 0,031) und im Alter < 65 Jahren noch häufiger waren (HR 9,73 vs. 2,36 bei Alter ≥ 65 Jahren; Interaktion p = 0,004).</p> <p><u>Tod wegen UE</u></p> <p>Die Todesfälle aufgrund von UE werden im Dossier nicht gesondert dargestellt und vom IQWiG nicht bewertet. Sie finden sich als UE</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CTCAE Grad 5 im Dossier. Auch hier findet sich eine höhere kumulative Inzidenz im NIPi-Arm im Vergleich zum Nivolumab-Arm.</p> <p>NIPi 17 Patienten (5,4 %) vs. Nivolumab 5 Patienten (1,6 %).</p> <p>Es zeigen sich somit teils signifikant höhere Raten an Nebenwirkungen unter NIPi gegenüber Nivolumab, die auch teilweise signifikant früher auftreten. Das IQWiG hat die Daten metaanalytisch zusammengefasst (s. o.) und kommt zu dem Schluss, dass sich für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab zeigen. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG grundsätzlich an.</p> <p>Für die Bewertung liegen formal zwei randomisierte kontrollierte Studien vor; von der Wichtung der Daten kommt aber der Studie CA209-038 nur eine sehr untergeordnete Bedeutung zu und das IQWiG sieht sie nicht als ausreichend für eine Replikation der Ergebnisse an, die Bewertung gründet sich auf die CA-209-067-Studie.</p> <p>Im Gesamtüberleben besteht zwar für die Nivolumab/Ipilimumab-Kombination ein positiver numerischer Trend, dieser ist aber nicht signifikant. Die Rate schwerer und schwerwiegender UE, der therapiebedingten Therapieabbrüche und der therapiebedingten Mortalität ist im Nivolumab/Ipilimumab-Arm dagegen erheblich höher.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dem steht keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber, auch besteht keine Verbesserung der Lebensqualität. Insgesamt resultiert durch die ausgeprägte Toxizität ein geringerer Nutzen der Kombinationstherapie.	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht mindestens ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Nivolumab für nicht vorbehandelte Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem und nicht resezierbarem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Melanoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf (letzter Zugriff: 28. September 2018). AWMF-Register-Nummer: 32/024OL. Langversion 3.1, Stand: Juli 2018.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Kapitel 2: Epidemiologie von Krebserkrankungen: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf;jsessionid=316B9FEE1259A440286F139AA6662428.2_cid298?_blob=publicationFile (letzter Zugriff: 28. September 2018). Berlin, Stand: November 2016.
3. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014; 371: 1877-1888.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364: 2517-2526.
5. Robert C, Long GV, Brady B et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320-330.
6. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al.: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2006-2017.
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 373: 23-34.