

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

6. Oktober 2017

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab (neues Anwendungsgebiet:
Melanom BRAF WT, in Kombination mit Ipilimumab,
Neubewertung nach Fristablauf)**

veröffentlicht am 15. September 2017

Vorgangsnummer 2017-06-15-D-295

IQWiG Bericht Nr. 540

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 2. 1. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF Wildtyp wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist von 6 Monaten durchgeführt. Der G-BA hat in der Wiederaufnahme des Verfahrens keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Nivolumab oder Pembrolizumab	nicht quantifizierbar	Hinweis	geringer als Vergleichstherapie	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor entspricht dem klinischen Standard.
- Die Kombination Nivolumab/Ipilimumab führt gegenüber Nivolumab zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Die 3-Jahresüberlebensraten liegen mit Nivolumab/Ipilimumab bei 53%, mit Nivolumab bei 50%. Die Auswertung der Überlebenszeit wird durch einen vermehrten Einsatz von Ipilimumab in der Postprogressionstherapie des Nivolumab-Arms beeinträchtigt.
- Die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 liegt unter Nivolumab/Ipilimumab in der Gesamtzulassungsstudie bei 59%, unter Nivolumab bei 21% und unter Ipilimumab bei 28%.

Die Kombination Nivolumab/Ipilimumab ist die wirksamste Therapie beim fortgeschrittenen Melanom. Sie wird in zahlreichen Zentren inzwischen als Standard eingesetzt. Die Nebenwirkungen, insbesondere die Diarrhoe, erfordern ein strukturiertes Management.

Aufgrund der guten Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren mit hohen Überlebensraten werden diese Arzneimittel auch bei Patienten mit BRAF V600 Mutation in der Erstlinientherapie eingesetzt. Dies sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2016 werden 25.500 neue Erkrankungsfälle erwartet [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 59, für Männer bei 67 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.

Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen uns mit den gezielte Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.

3. Stand des Wissens

Die Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom hat sich durch die Verfügbarkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren und durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern zur immunologischen Checkpoint-Modulation grundlegend geändert. Das erste, zugelassene Arzneimittel dieser neuen Gruppe von Medikamenten war der Anti-CTLA4-Rezeptor-Antikörper Ipilimumab. Er wurde 2011 von der EMA für die Zweitlinientherapie, 2013 für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Neuere Antikörper binden an PD-1 bzw. seinen Liganden PD-L1. Nivolumab war der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Anti-PD-1 Antikörper, es folgte Pembrolizumab. Inzwischen werden unterschiedliche Kombinationen getestet. Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	ÜLR ⁶
Wolchok, 2017 [2]	alle	Ipilimumab 3mg/kg KG	Nivolumab	631	19 vs 44 p < 0,001	2,9 vs 6,9 0,55 p < 0,001	19,9 vs 37,6 0,65 p < 0,001	34 vs 52 ⁹
Wolchok, 2017 [2]	Alle	Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	629	19 vs 58 p < 0,001	2,9 vs 11,5 0,43 p < 0,001	19,9 vs n.e. ¹¹ 0,55 p < 0,0001	34 vs 58 ⁹
Wolchok, 2017 [2]	alle	Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab	630	44 vs 58	6,9 vs 11,5 0,78 p < 0,05	37,6 vs n.e. 0,85 n. s.	52 vs 58 ⁹
Dossier; Wolchok, 2017 [2]	BRAF WT	Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab	429	47 vs 55	7,1 vs 11,2 0,77 p = 0,0156	35,8 vs 39,1 0,94 n. s.	50 vs 53 ⁹
Hodi [3]		Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	142	8,5 vs 55,8 p < 0,0001	3,0 vs n.e. 0,36 p < 0,0001	n.e vs n.e. ¹¹ 0,74 p = 0,26	53,6 vs 63,8 ¹⁰
Robert, 2015 [4]	alle	Ipilimumab	Pembrolizumab alle 2 Wochen	557	11,9 vs 33,7 p < 0,001	2,8 vs 5,5 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 74,1 0,63 p = 0,0005
Robert, 2015 [4]		Ipilimumab	Pembrolizumab alle 3 Wochen	555	11,9 vs 32,9 p < 0,001	2,8 vs 4,1 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 68,4 0,69 p = 0,0036

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR - Überlebensrate, in %; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ ÜLR

– Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁹ ÜLR – Überlebensrate nach 3 Jahren, in %; ¹⁰ ÜLR – Überlebensrate nach 24 Monaten, in %; ¹¹ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Standard für die Erstlinientherapie von nicht-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF Wildtyp ist ein PD-1 Inhibitor. In direkt vergleichenden Studien ist die Wirksamkeit höher und die Verträglichkeit besser als eine Therapie mit Ipilimumab. Ergebnisse direkt vergleichender Studien zu den PD-1 Inhibitoren liegen bisher nicht vor. In Leitlinien werden Nivolumab und Pembrolizumab als gleichwertig empfohlen [5].

4. 2. Studien

Wesentliche Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-067 (Checkmate 067). Diese Studie war dreiarmlig. Dritter Arm war die Monotherapie mit Ipilimumab. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. 68% der eingeschlossenen Patienten hatten einen BRAF Wildtyp. Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [2, 6, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkt bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. In der Studie CA209-067 führte Nivolumab/Ipilimumab gegenüber Nivolumab nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Die Überlebensraten nach 3 Jahren lagen unter der Kombinationstherapie mit 53% etwas höher als unter Nivolumab Monotherapie mit 50%. Die Bewertung der Überlebenszeit wird dadurch erschwert, dass 28% der Patienten im Nivolumab-Arm später eine Therapie mit Ipilimumab erhielten. Die Ipilimumab-Monotherapie kann die Überlebenszeit verlängern.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Nivolumab/Ipilimumab führte gegenüber Nivolumab zu einer Erhöhung der Remissionsrate (**47** vs **55**%). Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,77; Median 4,1 Monate).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurde in der Studie CA209-067 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwandt. Eine ausführliche, akademische Analyse wurde separat publiziert [6]. Sowohl in der Kombination Nivolumab/Ipilimumab als in der Monotherapie wurde die Lebensqualität erhalten.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte der Immuntherapie. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist unter Nivolumab/Ipilimumab mehr als doppelt so hoch als unter Nivolumab (**21** vs **59**%). Dazu gehören insbesondere Diarrhoe (**3** vs **9**%), Colitis (**1** vs **9**%) und Fatigue (**1** vs **4**%). Dazu kommen Erhöhung Pankreas- und Leber-assoziiierter Enzyme.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die institutseigene Methodik ermöglicht keine Berechnung eines Zusatznutzens auf der Basis von Remissionsraten und von progressionsfreiem Überleben. Das führt in diesem Verfahren dazu, dass kein positiver Nutzen erkannt wird, obwohl die progressionsfreie Überlebenszeit deutlich verlängert wurde und die Gesamtüberlebenszeit durch den späten Einsatz von Ipilimumab im Nivolumab-Arm nur eingeschränkt beurteilbar ist.

Bei der Bewertung von Symptomen wäre es aus ärztlicher Sicht sinnvoll, bei den Symptomen zwischen Krankheit und Nebenwirkungen zu differenzieren. Die Patienten der Studie nehmen diese Differenzierung offensichtlich vor und empfinden keine nachhaltige Einschränkung der Lebensqualität durch die akuten und belastenden Nebenwirkungen [6].

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Verfahren zur Kombinationstherapie von Nivolumab/Ipilimumab in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms wird nach einer sehr kurzen Frist wiederaufgenommen. Hintergrund war die Erwartung belastbarer Daten zur Überlebenszeit nach längerer Beobachtungszeit.

Die Daten zu den 3-Jahresüberlebensraten liegen jetzt vor und zeigen einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie. Erschwert wird die Auswertung durch die Verfügbarkeit und Anwendung zahlreicher unterschiedlicher Arzneimittel in der Postprogressionstherapie. Ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Studienarmen findet sich vor allem beim Einsatz von Ipilimumab, wodurch eine Art Crossover-Studie resultiert.

Die klinische Problematik der massiven Diarrhoen unter Nivolumab/Ipilimumab auf der Basis von Autoimmunphänomenen ist allen größeren Notfallambulanzen seit 2 Jahren sehr präsent. Die Diarrhoen treten innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen nach Therapiebeginn auf, bei den meisten Patienten innerhalb der ersten beiden Therapiezyklen. Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Dermatologie haben eigene Fragenkataloge und differenzierte Empfehlungen zum Management dieser Komplikation erarbeitet und publiziert [8]. Von großer Bedeutung ist die Beobachtung, dass auch Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen langfristig von der Immuntherapie profitieren, numerisch sogar im stärkeren Maße als Patienten ohne diese Nebenwirkungen [7].

In vielen Zentren ist die Kombination inzwischen zum Standard geworden. Wegen der hohen Nebenwirkungsrate entscheiden sich viele Melanom-Zentren dafür, die Kombination initial nur bei den Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren einzusetzen. Das klingt vernünftig, ist aber nicht durch prospektive Studien gesichert.

Seit der Erstzulassung von Ipilimumab ist die optimale Dosierung ein zentraler Punkt in der Diskussion und den nachfolgenden klinischen Studien. Die ursprüngliche Dosierung von 10 mg/kg KG wurde in den meisten Indikationen auf 3 mg/kg KG reduziert. In der aktuell publizierten Kombination Nivolumab/Ipilimumab beim Nierenzellkarzinom wurde Ipilimumab in einer Dosierung von 1 mg/kg KG gegeben [9].

In einer Phase Ib-Studie beim fortgeschrittenen Melanom wurde Pembrolizumab mit Ipilimumab in einer Dosierung von 1 mg/kg KG kombiniert und zeigte gute Wirksamkeit bei deutlich reduzierter Toxizität [10].

Der größte Gewinn von Nivolumab/Ipilimumab liegt in der höheren Rate von Langzeitüberlebenden. Eine zentrale Rolle bei der individuellen Entscheidung über den Einsatz dieser Kombination in der Erstlinientherapie spielt der Patient. Er muss die möglichen, belastenden Nebenwirkungen gegen die Hoffnung auf längeres, rezidivfreies Überleben abwägen. Viele Patienten entscheiden sich für die Kombination.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined nivolumab and ipilimumab monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 373:23-34, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1504030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030)
3. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al.: Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:1558-1568, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30366-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30366-7)
4. Robert C, Schachter J, Long GV et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 372:2521-2532, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093)
5. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2016. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom_2016-08.pdf
6. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok JD et al.: Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer 82:80-91, 2017. DOI: [10.1016/j.ejca.2017.05.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.031)
7. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS et al.: Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. J Clin Oncol Aug 25, 2017 (Epub ahead of print). DOI: [10.1200/JCO.2017.73.2289](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.2289)
8. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L et al.: Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. J Dtsch Dermatol Ges 14:662-681, 2016. DOI: [10.1111/ddg.13047](https://doi.org/10.1111/ddg.13047)
9. Escudier B et al.: CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2017-Congress/News-Articles/Nivolumab-Plus-Ipilimumab-versus-Sunitinib-in-First-Line-Treatment-for-Advanced-or-Metastatic-RCC>
10. Long GV, Atkinson V, Cebon JS et al.: Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol 18:1202-1210, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30428-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30428-X)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand