

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

8. Oktober 2018

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

**Nivolumab
Erstlinientherapie des BRAF V600-Wildtyp-Melanoms
in Kombination mit Ipilimumab
Neubewertung nach erneutem Fristablauf**

veröffentlicht am 17. September 2018

Vorgangsnummer 2018-06-15-D-375

IQWiG Bericht Nr. 665

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 zum dritten Mal durchgeführt, jetzt erneut nach Ablauf der im vorherigen Verfahren gesetzten Frist von 6 Monaten. Der G-BA hat in der Wiederaufnahme des Verfahrens keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

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

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor entspricht dem klinischen Standard.
- Gegenüber der letzten Bewertung von 2017 wurden in Ergänzung zu der dreiarmigen Zulassungsstudie 209-067 jetzt auch Daten von 60 Patienten der Phase-I-Studie 209-038 in die Auswertung mit einbezogen.
- In der Gesamtpopulation führt die Kombination Nivolumab/Ipilimumab gegenüber Nivolumab zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp ist die Remissionsrate gesteigert, progressionsfreies und Gesamtüberleben sind nicht verlängert. Die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit wird durch einen vermehrten Einsatz von Ipilimumab in der Postprogressionstherapie des Nivolumab-Arms beeinträchtigt.
- Die Rate von schweren unerwünschten Ereignissen im CTCAE Grad 3/4 liegt unter Nivolumab/Ipilimumab in der Gesamtzulassungsstudie bei 75%, unter Nivolumab bei 45%.

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

Aufgrund der guten Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren mit hohen Überlebensraten werden diese Arzneimittel auch bei Patienten mit BRAF V600 Mutation in der Erstlinientherapie eingesetzt. Eine alleinige Nutzenbewertung für Patienten mit BRAF Wildtyp ist nicht sinnvoll.

Unklar ist die Wirksamkeit von Nivolumab beim metastasierten Melanom, wenn Nivolumab bereits in der adjuvanten Situation nach vollständiger Resektion von Lymphknoten- oder Organmetastasen eingesetzt wurde.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Im Jahr 2013 wurden mehr als 21.000 Patienten mit einem Melanom diagnostiziert [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich

sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 60, für Männer bei 64 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.

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

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	Patienter	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
Dossier; Wolchok, 2017 [2]	alle	Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab	630	44 vs 58	6,9 vs 11,5 0,79 p = 0,022	36,9 vs n.e. 0,85 n. s. ¹³	47 vs 53 ¹¹
Dossier; Wolchok, 2017 [2]	BRAF WT	Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab	429	47 vs 54	7,9 vs 11,2 0,86 n. s.	33,3 vs 42,2 0,88 n. s.	44 vs 49 ¹¹
Hodi [3]		Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	142	8,5 vs 55,8 p < 0,0001	3,0 vs n.e. ¹² 0,36 p < 0,0001	n.e vs n.e. ¹² 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 ÜLR – Überlebensrate nach 48 Monaten, in %; ¹² n. e. – Median nicht erreicht; ¹³ n. s. – nicht signifikant;

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].

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit BRAF V600 Mutation ist entweder eine PD-1 Monotherapie oder die Kombination aus einem BRAF-Inhibitor (Binimetinib, Dabrafenib oder Vemurafenib) mit einem MEK-Inhibitor (Cobimetinib, Encorafenib oder Trametinib).

4. 2. Studien

Wesentliche Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-067 (Checkmate 067). Diese Studie war dreiarstig. 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].

In der jetzt zusätzlich ausgewerteten Studie CA209-038 wurde der Einfluss von Nivolumab / Ipilimumab und von Nivolumab Monotherapie bei Patienten ab 16 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom auf immunmodulatorischen Biomarkern untersucht. Zwei Arme dieser Studie mit insgesamt 60 Patienten waren randomisiert. Da diese Studie nicht das Gesamtüberleben als primären Endpunkt hatte, fokussieren wir auf die Zulassungsstudie CA209-067.

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 4 Jahren lagen unter der Kombinationstherapie bei der Gesamtpopulation um 5%, bei BRAF-Wildtyp-Patienten um absolut 6% höher als unter Nivolumab Monotherapie. Die Bewertung der Überlebenszeit wird dadurch erschwert, dass in der Gesamtpopulation 29% der Patienten im Nivolumab-Arm später eine Therapie mit Ipilimumab erhielten, im Nivolumab/Ipilimumab-Arm waren es nur 6%. Die Ipilimumab-Monotherapie kann die Überlebenszeit verlängern. Im Nivolumab-Arm erhielten auch 19% der Patienten später eine Therapie mit BRAF-MEK-

Inhibitoren, verglichen mit 13% im Nivolumab/Ipilimumab-Arm. Auch BRAF-MEK-Inhibitoren können die Überlebenszeit verlängern.

4. 3. 2. Morbidität

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

In der Gesamtpopulation und in der BRAF-Wildtyp-Population führte Nivolumab/Ipilimumab gegenüber Nivolumab zu einer Erhöhung der Remissionsrate. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde in der Gesamtpopulation signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,76; Median 4,6 Monate), nicht in der BRAF-Wildtyp-Population.

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 unerwünschter Ereignisse ist unter Nivolumab/Ipilimumab mehr als doppelt so hoch als unter Nivolumab (45 vs 75%). Besonders relevant sind Autoimmunphänomene wie Enterokolitis, Pneumonitis, Myokarditis und Endokrinopathien. Assoziierte Symptome sind insbesondere Diarrhoe, Dyspnoe, Appetitminderung und Fatigue. Relevante Befunde sind die Erhöhung von Pankreas- und Leber-assoziierten Enzymen sowie Veränderungen wie Schilddrüsenparameter.

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 in der Gesamtüberlebenszeit deutlich verlängert wurde und die Gesamtüberlebenszeit durch den späten Einsatz von Ipilimumab im Nivolumab-Arm nur eingeschränkt beurteilbar ist. Es wird keine adäquate Methodik zur Berechnung des Switching-Effektes von Ipilimumab in der Postprogressionstherapie eingesetzt.

Die Beschränkung des Verfahrens auf Patienten mit BRAF-Wildtyp wird nicht kritisch thematisiert.

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

5. Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die Daten zu den 4-Jahresüberlebensraten liegen jetzt vor und zeigen einen numerisch stabilen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie. Erschwert wird die Auswertung

durch die Verfügbarkeit und Anwendung zahlreicher unterschiedlicher Arzneimittel in der Postprogressionstherapie. Ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Studienarmen findet sich vor allem beim Einsatz von Ipilimumab, wodurch eine Art Crossover-Studie resultiert. In der Gesamtpopulation findet sich darüber hinaus ein Ungleichgewicht mit einer höheren Rate von BRAF-/MEK-Inhibitoren im Nivolumab-Monotherapie-Arm.

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

In vielen Zentren ist die Kombination inzwischen zum Standard geworden. Damit erhalten Patienten die Möglichkeit der höheren Ansprechrates und der höheren Überlebensrate. Der Patient muss die möglichen, belastenden Nebenwirkungen gegen die Hoffnung auf längeres, rezidivfreies Überleben abwägen. Viele Patienten entscheiden sich für die Kombination. Beim Auftreten schwerer unerwünschter Nebenwirkungen kann die Immuntherapie auf Nivolumab-Monotherapie deeskaliert werden.

6. Literatur

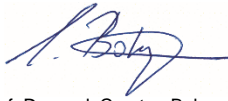
1. Robert-Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined nivolumab and ipilimumab monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 373:23-34, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
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
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
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
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
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

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. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weisinger
Mitglied im Vorstand