

IQWiG-Berichte – Nr. 540

# **Nivolumab (Melanom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A17-27  
Version: 1.0  
Stand: 13.09.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.06.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-27

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Klaus Gossens
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Anke Schulz
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Nivolumab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT01844505

**Keywords:** Nivolumab, Melanoma, Benefit Assessment, NCT01844505

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>20</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse .....	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	28
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>30</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	33
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>36</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>37</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	37
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	37
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	37
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	37
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	40
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	40
2.7.2.3.2 Studienpool .....	41
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	41
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	42
2.7.2.4.3	Ergebnisse .....	44
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	48
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	48
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	48
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	48
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	48
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	49
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	50
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	50
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	50
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	50
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	50
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>51</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>51</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	51
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	51
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 E, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>55</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	55
3.2.2	Verbrauch .....	55
3.2.3	Kosten.....	55
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	56
3.2.6	Versorgungsanteile .....	56

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	56
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	57
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	57
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	57
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	58
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	58
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	59
5	Literatur .....	61
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie CA209-067 .....	64
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	68
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	73

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	4
Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab .....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab .....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: nicht vorbehandelte Patienten, Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: nicht vorbehandelte Patienten, Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab .....	16
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	18
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	21
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab .....	22
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität; Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	23
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab .....	24
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	29
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	31
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu vs. Nivolumab.....	34

Tabelle 19: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	35
Tabelle 20: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	57
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	58
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	58
Tabelle 23: Häufige UE ( $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	68
Tabelle 24: Häufige SUE ( $\geq 5$ % in mindestens einem Studienarm – RCT), direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	70
Tabelle 25: Häufige UE mit CTCAE Grad 3–4 ( $\geq 4$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab .....	71
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 4$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab .....	72



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor) – Datenschnitt 13.09.2016.....	64
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu SUE aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progress) – Datenschnitt 13.09.2016.....	65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UE (CTCAE Grad 3–4) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progress) – Datenschnitt 13.09.2016 .....	66
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UE aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progress) – Datenschnitt 13.09.2016.....	67

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOR	Best Overall Response (bestes Ansprechen insgesamt)
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf)
BRAF-V600-wt	BRAF-V600-wildtyp
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trails
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrte)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normalwert)
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2017 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 08.06.2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.12.2016 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.06.2017 aus. Grund für die Befristung war eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B-wildtyp (BRAF-V600-wt) Tumor von Ipilimumab zu Nivolumab oder Pembrolizumab. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2017 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits zum 08.06.2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA am 15.12.2016 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.06.2017 aus. Grund für die Befristung war eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B-wildtyp (BRAF-V600-wt) Tumor von Ipilimumab zu Nivolumab oder Pembrolizumab.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	<b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.            BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);            BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Nivolumab aus. Die Bewertung bezieht sich somit auf den Vergleich der Kombinationstherapie (Nivolumab + Ipilimumab) mit einer Nivolumab-Monotherapie. Eine Aussage über den Wirkstoff Nivolumab allein ist in dieser Konstellation nicht möglich, umso mehr, als in der Kombinations- und Monotherapie unterschiedliche Dosierungen in der Induktionsphase verwendet wurden.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen.

## **Ergebnisse**

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (CA209-067) vor.

### ***Studienpool und Patientencharakteristika***

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie. Relevant für die vorliegende Bewertung sind der Nivolumab + Ipilimumab-Arm und der Nivolumab-Arm der Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV gemäß Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]), einem bekannten BRAF-V600-Mutationsstaus und gutem Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1).

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, BRAF-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, die entweder eine Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab (N = 213) oder eine Nivolumab-Monotherapie (N = 216) erhalten haben, herangezogen.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten entsprach jeweils den Vorgaben der Fachinformationen. In der 12-wöchigen Induktionsphase erhielten Patientinnen und Patienten in der Interventions-Gruppe der Studie alle 3 Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab. Die Vergleichsgruppe erhielt alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab.

Patientinnen und Patienten wurden bis zur Progression oder dem Auftreten nicht akzeptabler anhaltender Toxizitäten behandelt.

Primäre Endpunkte der Studie sind progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen

Die vorliegende Bewertung basiert auf der präspezifizierten finalen Analyse zum Gesamtüberleben zu Monat 28 zum Datenbankschluss am 13.09.2016.



### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für spezifische UE-Endpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

*Symptomatik (gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire-Core 30 [QLQ-C30])*

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen Schmerz, Schlaflosigkeit und Obstipation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nur bei der Skala Diarrhö vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit wird einzig der Effekt für die Skala Diarrhö als relevant interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab für den Endpunkt Diarrhö. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand*

Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch für keine dieser Skalen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich für keine der Skalen ein relevanter Effekt ableiten. Die Skala zu kognitiven Funktion zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)*

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

#### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre als auch  $\geq 65$  Jahre alt zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für beide Alterskategorien jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch Nivolumab + Ipilimumab bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

### ***Weitere Endpunkte***

Für spezifische UE-Endpunkte lagen keine verwertbaren Daten vor.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich ausschließlich negative Effekte für Nivolumab + Ipilimumab in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Diarrhö (gemessen anhand des EORTC QLQ-C30) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit einem nicht quantifizierbaren Ausmaß. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblich höheren Schaden für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre sowie beträchtlichen Ausmaßes für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre alt.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-wt-Tumor einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Nivolumab.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab.

Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor <sup>b</sup>	<b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: die der Nutzenbewertung zugrunde liegende Studie schloss 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;            G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-wt-Tumor.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	<b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);            BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Nivolumab (siehe Abschnitt 2.7.1). Die Bewertung bezieht sich somit auf den Vergleich der Kombinationstherapie (Nivolumab + Ipilimumab) mit einer Nivolumab-Monotherapie. Eine Aussage über den Wirkstoff Nivolumab allein ist in dieser Konstellation nicht möglich, umso mehr, als in der Kombinations- und Monotherapie unterschiedliche Dosierungen in der Induktionsphase verwendet wurden.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Das entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 21.03.2017)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 21.03.2017)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 21.03.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 05.07.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-067	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
CA209-067	RCT, doppelblind, parallel	nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, Stadium III oder IV gemäß AJCC, ECOG-Status 0 oder 1 und bekanntem BRAF-Mutationsstatus <sup>b</sup>	Nivolumab + Ipilimumab (N = 314) Ipilimumab (N = 315) <sup>c</sup> Nivolumab (N = 316)  Davon relevante Teilpopulation <sup>d</sup> : Nivolumab + Ipilimumab (n = 213) Nivolumab (n = 216)	Screening: innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Behandlung: ▪ Nivolumab + Ipilimumab: 2 Zyklen à 6 Wochen, (4 Dosen) danach Nivolumab bis zur Progression (bzw. nach der Progression solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte), oder bis zur Unverträglichkeit ▪ Nivolumab: bis zur Progression (bzw. nach der Progression solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte), oder bis zur Unverträglichkeit Nachbeobachtung: bis zum Tod, oder Abbruch der Studienteilnahme (maximal bis zu 5 Jahre nach primärer Gesamtüberleben-Auswertung)	137 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 06/2013–laufend  ▪ Datenschnitt 9 Monate für finale PFS Analyse: 17.02.2015 ▪ Interim Datenschnitt 18 Monate für Interims Gesamtüberleben-Auswertung: 10.11.2015 ▪ Finaler Datenschnitt 28 Monate für das Gesamtüberleben 13.09.2016	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Test des BRAF-Mutationsstatus erfolgte entsprechend den lokalen Standards der einzelnen Studienzentren</p> <p>c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor nach IVRS</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: nicht vorbehandelte Patienten, Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
CA209-067	Zyklen 1 und 2 (Zyklus à 6 Wochen): Nivolumab 1 mg/kg KG i. v. + Ipilimumab 3 mg/kg KG i. v., in Wochen 1 und 4 + Nivolumab-Placebo in Woche 3 und 5 eines Zyklus  ab Zyklus 3: Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen	Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen + Ipilimumab-Placebo in Wochen 1 und 4 sowie Nivolumab-Placebo in Woche 4  Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen	<b>Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Vorbehandlung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV)</li> <li>▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) musste mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein</li> </ul> <b>Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ palliative Radiotherapie oder Operation, falls eine Progression aufgetreten war und die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus fortgesetzt wurde</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunsuppressiva (außer zur Behandlung eines UE)</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide &gt; 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent (außer zur Behandlung eines UE); Kortikosteroide mit minimaler systemischer Absorption waren erlaubt</li> <li>▪ andere antineoplastische Therapie</li> </ul>
	Keine Dosisänderung erlaubt für Nivolumab, Ipilimumab und Placebo		
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie. Relevant für die vorliegende Bewertung sind der Nivolumab + Ipilimumab-Arm und der Nivolumab-Arm der Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV gemäß Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]), einem bekannten BRAF-V600-Mutationsstaus und gutem Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1). Somit liegen keine Daten für Patienten mit einem ECOG > 1 vor.

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, BRAF-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad. Der pU präsentiert Auswertungen zur Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, die entweder eine

Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab (N = 213) oder eine Nivolumab-Monotherapie (N = 216) erhalten haben, herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema in den beiden relevanten Studienarmen und entsprach jeweils den Vorgaben der Fachinformationen [3,4]. In der 12-wöchigen Induktionsphase erhielten Patientinnen und Patienten in der Interventions-Gruppe der Studie alle 3 Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab. Die Vergleichsgruppe erhielt alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab. In der Studie waren keine Dosisänderungen erlaubt. Verbotene Begleitmedikation waren Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide sowie andere antineoplastische Therapien.

Patientinnen und Patienten wurden bis zur Progression oder dem Auftreten nicht akzeptabler anhaltender Toxizitäten behandelt. Unter bestimmten Bedingungen war auch eine Weiterbehandlung von Patientinnen und Patienten nach Progression nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt.

Beim Auftreten einer Progression und dem Ende der Studienbehandlung wurden die Patienten entblindet.

Bezüglich der Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht erlaubt. Im Nivolumab + Ipilimumab-Arm erhielten 27 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor eine systemische Folgetherapie. Für diese Patientinnen und Patienten war Dacarbazin mit 9 % die häufigste Folgetherapie. Im Nivolumab Monotherapie-Arm erhielten 39 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei Ipilimumab mit 26,9 % die häufigste Folgetherapie darstellte.

Primäre Endpunkte der Studie sind progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen

Die vorliegende Bewertung basiert auf der präspezifizierten finalen Analyse zum Gesamtüberleben zu Monat 28 zum Datenbankschluss am 13.09.2016. Die Patienten werden für den Endpunkt Gesamtüberleben weiter beobachtet.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.



Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: nicht vorbehandelte Patienten, Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CA209-067	
Mortalität	
Gesamtüberleben	Bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie <sup>a</sup>
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptome) <sup>b</sup>	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 84 ± 7 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite
EQ-5D VAS	1. und 2. Nachbeobachtungsvisite, danach 1 Jahr lang alle 3 Monate und weiter alle 6 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionen) <sup>c</sup>	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 84 ± 7 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite
Nebenwirkungen	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 84 ± 7 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite <sup>d</sup>
<p>a: Die Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben kann bis 5 Jahre nach der finalen Analyse zum Gesamtüberleben erfolgen.</p> <p>b: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>c: gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0</p> <p>d: Spätere Toxizitäten wurden auch über der 2. Nachbeobachtungsvisite hinaus dokumentiert.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);  BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

Die geplante Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie. Die Studie befindet sich derzeit in der geplanten Nachbeobachtungsphase, die maximal bis zu 5 Jahre nach der finalen Analyse zum Gesamtüberleben andauern kann. Der Anteil zensierter Patienten in der vorliegenden finalen Auswertung zum Gesamtüberleben zu Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor beträgt 54,9 % im Kombinations- und 52,3 % im Monotherapie-Arm. Die Mehrheit der zensierten Patienten befand sich zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses in der Follow-up-Phase.

Die Nachbeobachtung zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (beides erhoben über den European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire-Core 30 [QLQ-C30]) sowie zu Nebenwirkungen erfolgte in 2 Nachbeobachtungsvisiten. Die 1. Nachbeobachtungsvisite war geplant für 30 ± 7 Tage nach Abbruch der Therapie. Die 2. Nachbeobachtungsvisite sollte 84 ± 7 Tage nach der ersten erfolgen.

Der Gesundheitszustand erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) sollte zur 1. und 2. Nachbeobachtungsvisite dann 1 Jahr lang alle 3 Monate und danach alle 6 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie erhoben werden.

Die geplanten Beobachtungszeiten für die Endpunkte zum EORTC QLQ-C30 (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und zu den Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 114 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab
<b>CA209-067</b>	N = 213	N = 216
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (14)	62 (13)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	35 / 65
Ethnie, n (%)		
weiß	211 (99,1)	210 (97,2)
andere <sup>a</sup>	2 (0,9)	6 (2,8) <sup>b</sup>
Metastasierung zu Studienbeginn <sup>c</sup> , n (%)		
M0	7 (3,3)	17 (7,9)
M1a	22 (10,3)	21 (9,7)
M1b	57 (26,8)	51 (23,6)
M1c	127 (59,6)	127 (58,8)
PD-L1-Status mit Grenzwert $\geq 5$ % <sup>d</sup> , n (%)		
positiv	44 (20,7)	60 (27,8)
negativ / nicht quantifizierbar	169 (79,3) <sup>b</sup>	156 (72,2) <sup>b</sup>
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median [Min; Max]	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn, n (%)		
$\leq$ ULN	130 (61,0)	132 (61,1)
$>$ ULN	82 (38,5)	79 (36,6)
nicht berichtet	1 (0,5)	5 (2,3)
Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte, n (%)		
ja	9 (4,2)	6 (2,8)
nein	204 (95,8)	210 (97,2)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	151 (70,9)	154 (71,3)
1	61 (28,6)	61 (28,2)
2	0 (0)	1 (0,5)
nicht berichtet	1 (0,5)	0 (0)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)		
III	10 (4,7)	21 (9,7)
IV	203 (95,3)	195 (90,3)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. <sup>f</sup>	k. A. <sup>f</sup>
Studienabbruch, n (%)	k. A. <sup>g</sup>	k. A. <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

<p>a: Die Kategorie „andere“ setzt sich aus Patientinnen und Patienten asiatischer, polynesischer und nicht näher beschriebener Abstammung zusammen.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: M0: keine Fernmetastasen; M1a: Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten; M1b: Lungenmetastase(n); M1c: Fernmetastase(n) anderer Lokalisation, Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhtem Serumwerten der LDH</p> <p>d: Anteil PD-L1-positiver Zellen in Biopsie</p> <p>e: für Gesamtpopulation Median [Min; Max]: Nivolumab + Ipilimumab 1,87 [0,1; 32,5] vs. Nivolumab 2,18 [0,1; 35,4]</p> <p>f: Therapieabbrüche in Gesamtpopulation n (%): Nivolumab + Ipilimumab 269 (85,9 %) vs. Nivolumab 249 (79,6 %)</p> <p>g: Studienabbrüche in Gesamtpopulation n (%): Nivolumab + Ipilimumab 132 (42,2 %) vs. Nivolumab 146 (46,6 %)</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: oberer Normalwert; vs.: versus; w: weiblich</p>
---

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden betrachteten Armen der Studie CA209-067 sind hinreichend ausgewogen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor waren im Mittel 61 Jahre alt und zu etwa 2 Drittel männlich. Etwa 98 % der Patientinnen und Patienten waren kaukasischer Abstammung. Über 99 % der Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1 und über 90 % befanden sich im Krankheitsstadium IV.

Angaben zu Therapie- sowie Studienabbrüchen liegen nur für die Gesamtpopulation und nicht für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor vor. In der Gesamtpopulation brachen mehr Patientinnen und Patienten im Kombinationstherapie- als im Monotherapie-Arm die Therapie ab. Hauptgründe für einen Abbruch waren Nebenwirkungen im Kombinationstherapie- und Krankheitsprogressionen im Monotherapie-Arm. Der Anteil der Studienabbrecher war auf die Gesamtpopulation bezogen im Nivolumab-Arm numerisch etwas höher als im Nivolumab + Ipilimumab-Arm.

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>CA209-067</b>	N = 213	N = 216
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	2,78 [0,0; 35,9]	7,85 [0,0; 36,0]
Mittelwert (SD)	9,08 (11,26)	13,36 (12,27)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	30,16 [0,1; 37,4] <sup>a</sup> <sup>b</sup>	29,50 [0,0; 36,1] <sup>b</sup>
Mittelwert (SD)	22,05 (12,45) <sup>b</sup>	21,90 (12,18) <sup>b</sup>
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
a: Auswertung beinhaltet zensierte Werte		
b: Angaben beziehen sich auf Patientenpopulation, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben: Nivolumab + Ipilimumab N = 212 und Nivolumab N = 215		
c: Nebenwirkungen wurden 30 (alle UE Endpunkte) bzw. 100 Tage (alle UE Endpunkte außer Abbruch wegen UE) nach Behandlungsende beobachtet		
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl behandelter Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Bei vergleichbarer Beobachtungsdauer – im Median etwa 30 Monate – zum Endpunkt Gesamtüberleben unterscheidet sich die Behandlungsdauer stark zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm fast 3-mal so lang wie die im Nivolumab + Ipilimumab-Arm. Der Unterschied in den Behandlungsdauern ist auf Unterschiede in den Therapieabbrüchen im Verlauf der Studie zurückzuführen (zu Anteilen von Abbrechern siehe Tabelle 9).

Im Dossier liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern anderer einzelner Endpunkte vor. Es ist davon auszugehen, dass die Unterschiede in den Behandlungsdauern bei den Endpunkten, deren Beobachtungszeitpunkte an die Dauer der Therapie gekoppelt sind, zu Unterschieden in den Beobachtungsdauern führen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-067	ja	ja	ja <sup>a</sup>	ja <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig
<p>a: Nach Progression und Therapieabbruch wurden im Nivolumab + Ipilimumab-Arm ca. 30 % und im Nivolumab-Arm ca. 55 % der Patienten in der gesamten Studienpopulation entblindet.            BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);            BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30)
  - Gesundheitszustand gemessen mit der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)
  - Abbruch wegen UE
  - ggf. weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 E) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 <sup>a)</sup> )	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 <sup>b)</sup> )	SUE <sup>c</sup>	schwere UE (CTCAE Grad 3–4) <sup>c</sup>	Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	spezifische UE
CA209-067	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>
<p>a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0  b: gemessen mit den Funktionskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0  c: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung und 100 Tage Nachbeobachtung nach Behandlungsende (Abbruch wegen UE: 30 Tage Nachbeobachtung).  d: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);  BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>								

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.



Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 <sup>a</sup> )	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup> )	SUE <sup>c</sup>	schwere UE (CTCAE Grad 3–4) <sup>c</sup>	Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	Spezifische UE
CA209-067	N	N	H <sup>d,e</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d,e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	- <sup>g</sup>
<p>a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, Version 3.0  b: gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, Version 3.0  c: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung und 100 Tage Nachbeobachtung nach Behandlungsende (Abbruch wegen UE: 30 Tage Nachbeobachtung).  d: keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: 1. hoher Anteil an Patienten, bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden 2. der Rücklauf von Fragebögen nimmt im Studienverlauf deutlich früher im Nivolumab + Ipilimumab-Arm stark ab als im Vergleichsarm, bei potenziell informativen Gründen für diese Abnahmen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2)  e: Entgegen der Erstbewertung (A16-35) befinden sich unter den vorgelegten Analysen keine Ereigniszeitanalysen. Damit ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen.  f: potenziell informative Zensurierung  g: keine verwertbaren Daten vorhanden</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);  BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; ITT: Intention to treat; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30;  RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>									

Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist dies durch die nicht adäquate Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips begründet. Das Verzerrungspotenzial der Nebenwirkungsendpunkte wird wegen potenziell informativer Zensurierung als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Dies weicht für die Endpunkte zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet hat.

Für spezifische UE-Endpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit Nivolumab bei therapienaiven, erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und BRAF-V600-wt-Tumor zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben und den Nebenwirkungsendpunkten befinden sich in Anhang A. Ergebnisse zu häufigen UE sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität; Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Nivolumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab HR <sup>b</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert <sup>d</sup>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>CA209-067</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
Datenschnitt 13.09.2016 (28 Monate)	213	n. e. [27,60; n. e.] 96 (45,1)	216	n. e. [23,46; n. e.] 103 (47,7)	0,94 [0,71; 1,24]; 0,640
<b>Nebenwirkungen<sup>e</sup></b>					
UE (ergänzend dargestellt)	212	0,23 [0,16; 0,30] 210 (99,1)	215	0,36 [0,26; 0,46] 212 (98,6)	–
SUE	212	2,10 [1,74; 2,60] 157 (74,1)	215	21,52 [16,76; n. e.] 89 (41,4)	2,93 [2,24; 3,82]; < 0,001
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	212	1,97 [1,64; 2,50] 167 (78,8)	215	10,61 [7,43; 17,94] 119 (55,3)	2,36 [1,86; 2,99]; < 0,001
Abbruch wegen UE	212	15,05 [7,06; n. e.] 93 (43,9)	215	n. e. [n. e.; n. e.] 29 (13,5)	RR: 3,25 [2,24; 4,71]; < 0,001 <sup>f</sup>
a: berechnet über Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley					
b: sofern nicht anders angegeben					
c: berechnet per Cox-Modell, stratifiziert nach PD-L1- und Metastasierungsstatus zu Studienbeginn					
d: berechnet per Log-Rank Test, stratifiziert nach PD-L1- und Metastasierungsstatus zu Studienbeginn					
e: Erhebung erfolgte bis 100 Tage nach Behandlungsende (bei Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende) und ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen					
f: eigene Berechnung; p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])					
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor:

Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab			Nivolumab			Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>CA209-067</b>							
<b>Morbidity</b>							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>c</sup>							
Fatigue	161	24,9 (22,2)	11,8 (1,6)	188	22,8 (21,4)	5,9 (1,4)	5,9 [2,3; 9,5]; 0,001 Hedges' g 0,34 [0,13; 0,56]
Übelkeit und Erbrechen	161	4,0 (9,8)	4,5 (1,0)	188	4,7 (11,6)	0,3 (0,9)	4,2 [1,6; 6,8]; 0,002 Hedges' g 0,34 [0,12; 0,55]
Schmerz	161	20,8 (24,9)	3,7 (1,7)	188	18,6 (23,3)	1,8 (1,5)	1,9 [-1,8; 5,6]; 0,319
Dyspnoe	161	13,5 (22,8)	7,2 (1,3)	188	13,8 (23,3)	2,4 (1,2)	4,8 [1,7; 7,9]; 0,003 Hedges' g 0,32 [0,11; 0,54]
Schlaflosigkeit	161	23,8 (24,6)	-1,2 (1,5)	188	22,2 (23,9)	-3,8 (1,4)	2,6 [-1,0; 6,1]; 0,159
Appetitminderung	161	13,7 (23,1)	7,3 (1,6)	188	10,6 (21,6)	-0,1 (1,5)	7,4 [3,5; 11,3]; < 0,001 Hedges' g 0,40 [0,19; 0,61]
Obstipation	161	10,4 (19,8)	2,3 (1,3)	188	9,4 (21,0)	-0,3 (1,2)	2,6 [-0,3; 5,6]; 0,081
Diarrhö	161	5,4 (14,9)	4,1 (0,9)	188	3,7 (10,5)	-1,2 (0,8)	5,3 [3,2; 7,5]; < 0,001 Hedges' g 0,52 [0,31; 0,74]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>d</sup>	161	73,2 (19,7)	-4,6 (1,2)	187	75,0 (18,9)	-1,0 (1,1)	-3,6 [-6,5; -0,7]; 0,015 Hedges' g -0,26 [-0,47; -0,05]

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor:

Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab			Nivolumab			Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>CA209-067</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) <sup>d</sup>							
globaler Gesundheitsstatus	161	69,5 (22,5)	-7,7 (1,3)	188	75,0 (19,3)	-3,5 (1,2)	-4,2 [-7,3; -1,2]; 0,006 Hedges' g -0,29 [-0,50; -0,08]
körperliche Funktion	161	83,8 (20,6)	-8,0 (1,3)	188	86,7 (18,6)	-4,2 (1,2)	-3,9 [-6,7; -1,1]; 0,006 Hedges' g -0,29 [-0,50; -0,08]
Rollenfunktion	161	83,2 (24,9)	-13,3 (1,9)	188	83,8 (24,0)	-6,6 (1,7)	-6,7 [-10,9; -2,5]; 0,002 Hedges' g -0,33 [-0,55; -0,12]
emotionale Funktion	161	74,6 (19,1)	1,6 (1,2)	188	79,3 (18,1)	4,5 (1,1)	-2,9 [-5,6; -0,2]; 0,034 Hedges' g -0,23 [-0,44; -0,02]
kognitive Funktion	161	89,4 (15,2)	-5,4 (1,1)	188	91,6 (14,1)	-3,4 (1,0)	-2,0 [-4,3; 0,3]; 0,095
soziale Funktion	161	82,9 (22,7)	-5,4 (1,5)	188	84,0 (22,7)	-1,7 (1,4)	-3,7 [-7,2; -0,2]; 0,039 Hedges' g -0,22 [-0,43; -0,01]
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Auswertung mit Daten bis zu Woche 151</p> <p>c: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);  BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; 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; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials jeweils maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zum Gesamtüberleben basierend auf den Daten der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen Schmerz, Schlaflosigkeit und Obstipation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit für diese Symptomskalen nicht belegt.

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nur bei der Skala Diarrhö vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit wird einzig der Effekt für die Skala Diarrhö als relevant interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab für den Endpunkt Diarrhö. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit für diese Endpunkte nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle diese Endpunkte basierend auf den Auswertungen zu Gesamtpopulation keinen Zusatznutzen feststellt.

### ***Gesundheitszustand***

Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht

ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Der pU kommt basierend auf den Auswertungen zur Gesamtpopulation zu der gleichen Einschätzung.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) liegt jedoch für keine dieser Skalen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Die Skala zur kognitiven Funktion zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich für keinen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Der pU kommt basierend auf den Auswertungen zur Gesamtpopulation zu der gleichen Einschätzung.

## **Nebenwirkungen**

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE werden Auswertungen ohne Ereignisse, die auf einer Progression der Grunderkrankungen beruhen, herangezogen. Die Nachbeobachtung erfolgte für die SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4) bis 100 Tage und für Abbruch wegen UE bis 30 nach Behandlungsende.

### ***SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4)***

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet basierend auf den Auswertungen zur Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen höheren Schaden ab.

### ***Abbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Sowohl für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre als auch  $\geq 65$  Jahre alt zeigt sich jeweils ein

statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für beide Alterskategorien jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch Nivolumab + Ipilimumab bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt keine Subgruppenergebnisse betrachtet und basierend auf den Auswertungen zu Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen höheren Schaden ableitet.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der Nutzenbewertung werden folgende präspezifizierte Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Metastasierung zu Studienbeginn (M0 / M1a / M1b / M1c)
- Altersgruppe (< 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Ethnie (weiß / afroamerikanisch / asiatisch / andere)
- Hirnmetastasen (ja / nein)
- Serumspiegel Laktatdehydrogenase ([LDH]; ≤ Upper Limit of Normal [ULN] / > ULN)
- Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status (< 5 % / ≥ 5 %)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die von Patientinnen und Patienten berichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) sind für einige Subgruppenmerkmale für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Zudem zeigen diese Endpunkte schon in der gesamten Teilpopulation mit BRAF-V600-wt-Tumor ein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2), woraus eine allgemeine Unsicherheit der Interaktionstests resultiert. Insgesamt wird deshalb auf eine Darstellung der Subgruppenergebnisse zu diesen Endpunkten verzichtet.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnung ergänzt.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab		Nivolumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>CA209-067</b>						
<b>Abbruch wegen UE</b>						
Alter [Jahre]						
< 65	112	53 (47,3)	119	7 (5,9)	8,04 [3,82; 16,94]	< 0,001
≥ 65 <sup>b</sup>	100 <sup>c</sup>	40 (40,0) <sup>c</sup>	96 <sup>c</sup>	22 (22,9) <sup>c</sup>	1,75 [1,13; 2,71]	0,010
Gesamt					Interaktion:	0,002 <sup>d</sup>
a: eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [Quelle]]), wenn nicht anders angegeben.						
b: Zusammenfassung der Subgruppen ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre, da bei paarweisem Vergleich keine Interaktion nachweisbar war						
c: eigene Berechnung						
d: eigene Berechnung, p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf ursprüngliche 3 Subgruppen						
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);						
BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Die Ergebnisse der Studie CA209-067 zeigen für den Endpunkt Abbruch wegen UE eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Von den 3 betrachteten Alterskategorien wurde die Kategorien ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre alt zusammengefasst, da bei paarweisem Vergleich keine Interaktion nachweisbar war.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre als auch ≥ 65 Jahre alt zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich für beide Alterskategorien jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich mit Nivolumab bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser identifiziert zwar ebenfalls einen Beleg auf Interaktion durch das Subgruppenmerkmal Alter, berücksichtigt die Subgruppenergebnisse jedoch nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens.



## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für erwachsene, therapienaive Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und BRAF-V600-wt-Tumor einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30. Zudem ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich für beide betrachteten Alterskategorien (< 65 sowie  $\geq$  65 Jahre) jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch Nivolumab + Ipilimumab.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,94 [0,71; 1,24] p = 0,640	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Symptome (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	11,8 vs. 5,9 MD: 5,9 [2,3; 9,5] p = 0,001 Hedges' g: 0,34 [0,13; 0,56]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Übelkeit und Erbrechen	4,5 vs. 4,7 MD: 4,2 [1,6; 6,8] p = 0,002 Hedges' g: 0,34 [0,12; 0,55]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Schmerz	3,7 vs. 1,8 MD: 1,9 [-1,8; 5,6] p = 0,319	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	7,2 vs. 2,4 MD: 4,8 [1,7; 7,9] p = 0,003 Hedges' g: 0,32 [0,11; 0,54]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Schlaflosigkeit	-1,2 vs. -3,8 MD: 2,6 [-1,0; 6,1] p = 0,159	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitminderung	7,3 vs. -0,1 MD: 7,4 [3,5; 11,3] p < 0,001 Hedges' g: 0,40 [0,19; 0,61]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Obstipation	2,3 vs. -0,3 MD: 2,6 [-0,3; 5,6] p = 0,081	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	4,1 vs. -1,2 MD: 5,3 [3,2; 7,5] p < 0,001 Hedges' g: 0,52 [0,31; 0,74] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	-4,6 vs. -1,0 MD: -3,6 [-6,5; -0,7] p = 0,015 Hedges' g: -0,26 [-0,47; -0,05]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)		
globaler Gesundheitsstatus	-7,7 vs. -3,5 MD: -4,2 [-7,3; -1,2] p = 0,006 Hedges' g: -0,29 [-0,50; -0,08]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
körperliche Funktion	-8,0 vs. -4,2 MD: -3,9 [-6,7; -1,1] p = 0,006 Hedges' g: -0,29 [-0,50; -0,08]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Rollenfunktion	-13,3 vs. -6,6 MD: -6,7 [-10,9; -2,5] p = 0,002 Hedges' g: -0,33 [-0,55; -0,12]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
emotionale Funktion	1,6 vs. 4,5 MD: -2,9 [-5,6; -0,2] p = 0,034 Hedges' g: -0,23 [-0,44; -0,02]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
kognitive Funktion	-5,4 vs. -3,4 MD: -2,0 [-4,3; 0,3] p = 0,095	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	-5,4 vs. -1,7 -3,7 [-7,2; -0,2] p = 0,039 Hedges' g: -0,22 [-0,43; -0,01]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	2,10 vs. 21,52 Monate HR: 2,93 [2,24; 3,82] HR: 0,34 [0,26; 0,45] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	1,97 vs. 10,61 Monate HR: 2,36 [1,86; 2,99] HR: 0,42 [0,33; 0,54] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Abbruch wegen UE		
Alter [Jahre]		
< 65	47,3 % vs. 5,9 % RR: 8,04 [3,82; 16,94] RR: 0,12 [0,06; 0,26] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
≥ 65	40,0 % vs. 22,9 % RR: 1,75 [1,13; 2,71] RR: 0,57 [0,37; 0,88] <sup>d</sup> p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf);  BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio;  KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase;  MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: oberer Normalwert; vs.: versus</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu vs. Nivolumab

Positive Effekte	Negative Effekte
–	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diarrhö (EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für geringeren Nutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>
	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE: Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ schwere UE (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Abbruch wegen UE:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich ausschließlich negative Effekte für Nivolumab + Ipilimumab in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Diarrhö (gemessen anhand des EORTC QLQ-C30) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit einem nicht quantifizierbaren Ausmaß. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblich höheren Schaden für die Endpunkte schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre sowie beträchtlichen Ausmaßes für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-wt-Tumor einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Nivolumab.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor <sup>b</sup>	<b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: die der Nutzenbewertung zugrunde liegende Studie schloss Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math> 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;            G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der insgesamt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Bristol-Myers Squibb. Phase 3 study of nivolumab or nivolumab plus ipilimumab versus ipilimumab alone in previously untreated advanced melanoma (CheckMate 067): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.04.2017 [Zugriff: 31.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subjects with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 23.08.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-005371-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13).

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subjects with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: study CA209067; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subjects with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: study CA209067; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373(1): 23-34.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung und folgt damit dem G-BA, der Nivolumab oder Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien für erwachsene, therapienaive Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und BRAF-V600-wt-Tumor festgelegt hat [7]. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab bei therapienaiven Erwachsenen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor.

Dieser Fragestellung des pU wird gefolgt.

#### **Einschlusskriterien**

Den Einschlusskriterien des pU, wie sie in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.2) dargestellt sind, wird bis auf einen Punkt gefolgt.

Entsprechend den Angaben des pU soll die Bewertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene sowie generische Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien erfolgen.

Dem wird im Wesentlichen gefolgt. Allerdings ist die für die Nutzenbewertung nur die gesundheitsbezogene, nicht aber die generische Lebensqualität relevant.

#### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.



**Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Die Angaben sind ausreichend genau.

**Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

***Studiendesign***

Der pU gibt an, das Studiendesign der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) gemäß den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trails (CONSORT) Statements zu beschreiben. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

***Patientencharakteristika***

Der pU beschreibt, welche Merkmale er zur Charakterisierung der Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen CA209-067-Studie heranzieht. Diese Merkmale sind zur Beschreibung der Population adäquat. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden auch Angaben zur Dauer seit Erstdiagnose dargestellt.

***Endpunkte***

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 erläutert.

**Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik befinden sich außerdem in Modul 4 E, Abschnitt 4.2.5.2. Eine Begründung, warum der pU zur Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation der Studie heranzieht ist in Modul 4 E des Dossiers, Abschnitte 3.1 und 4.4.1, gegeben.

***Ableitung des Zusatznutzens aus Ergebnissen zur Gesamtpopulation***

Der pU zeigt für alle Endpunkte, dass keine statistisch signifikante Interaktion zwischen BRAF-V600-Mutationsstatus und Behandlung vorliegt und zieht zur Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation mit BRAF-V600-wt die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aus einem nicht signifikanten

Interaktionstest kann nicht auf die Gleichheit der Teilpopulationen geschlossen werden. Beim Feststellen von Gleichheit handelt es sich vielmehr um eine Äquivalenzfragestellung, sodass ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest allein noch nicht das Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulation für Aussagen zur Teilpopulation rechtfertigt. Es wird beispielsweise nicht vom pU adressiert und ist unklar, wie groß die Überschreitung des Testniveaus für einen Test auf Effekt in der interessierenden Teilpopulation ist.

### ***Kontinuierliche Endpunkte***

Bei Endpunkten, die über Mittelwertdifferenzen (MD) beurteilt werden, werden für diesen Bericht Ergebnisse aus dem Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM) betrachtet. Im Fall von statistischer Signifikanz kann zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen werden. Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers eine Formel für seine Berechnung einer SMD analog zu Hedges' g an, ohne genauere Angabe zur Schätzung der darin vorkommenden „gepoolten Standardabweichung“. Es wurde deshalb eine Proberechnung angestellt. Dazu wurde eine „gepoolte Standardabweichung“ unter Einbezug des Standardfehlers der MD aus dem MMRM geschätzt, mit dem Ziel bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Es ergaben sich Zahlen, die mit dem Hedges' g des pU übereinstimmen, weshalb dessen Berechnungen extrahiert und verwendet wurden.

### ***Metaanalysen***

Es liegt nur 1 Studie vor und es wurden folglich keine Metaanalysen durchgeführt.

### ***Sensitivitätsanalysen***

Der pU beschreibt einige Analysen, die er mit Sensitivitätsanalysen und einige, die er mit Zusatzanalysen bezeichnet. Es wird nur kommentiert, was grundsätzlich hätte geeignet sein können, als eigenständige Analyse in die Bewertung einzufließen.

Der pU legt für den EORTC QLQ-C30 und der VAS des EQ-5D über das relative Risiko (RR) ausgewertete Responderanalysen als Sensitivitätsanalysen vor. Da die Unterschiede in den Behandlungsdauern deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern erwarten lassen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), sind die RR zur Auswertung des EORTC ungeeignet. Für die VAS des EQ-5D fehlen Angaben zur medianen Beobachtungszeit. Anhand der unterschiedlichen Rücklaufanteile des Fragebogens ist zu erwarten, dass sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Die Responderanalysen stellen somit keine geeignete Auswertung dar.

Die vom pU als Zusatzanalysen bezeichneten Angaben zu Anzahlen von Patienten mit UE-Ereignissen auf Ebene der Preferred Terms, werden wegen der vermutlich deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) nicht dazu herangezogen, relative Risiken für die Nutzenbewertung zu berechnen.

### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Das Dossier enthält in Modul 4 E in Abschnitt 4.2.5.5 ausreichend genaue Angaben zum Vorgehen bei Subgruppenanalysen.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

#### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [8,9].

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei erwachsene, therapienaive Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und BRAF-V600-wt-Tumor umfasst die RCT CA209-067. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens Nivolumab + Ipilimumab geeignet und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

##### **Studiendesign und Population**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studie CA209-067 ein. Das Studiendesign und die Population der Studie sind nachvollziehbar beschrieben.

Eine Beschreibung der eingeschlossenen Studie findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung.

##### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU bewertet in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der Studie CA209-067 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Er begründet diese Einschätzung damit, dass die Studie in Deutschland und anderen westlichen Industrieländern durchgeführt wurde. Des Weiteren entsprechen die demografischen Charakteristika der Studienpopulation denen deutscher Melanom Patienten. Dazu zitiert der pU eine deutsche Kohortenstudie, in der der Anteil an Patientinnen und Patienten mit AJCC-Stadium III bei 9 % und der mit

AJCC-Stadium IV bei 5,4 % lag [10]. Die der Nutzenbewertung zugrunde liegende Studie CA209-067 schloss jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten mit AJCC-Stadium III und IV ein (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die Darstellung des pU ist weitgehend nachvollziehbar. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

#### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 E (Anhang 4-E).

Der pU beurteilt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird zugestimmt. In den Studien erfolgte eine späte Aufdeckung der Verblindung, falls nach Progression die Entscheidung zum Abbruch der Studientherapie fiel. Gegebenenfalls geht dieser Umstand in die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ein.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird sowohl vonseiten des pU als auch für diese Bewertung für die interessierende Teilpopulation als niedrig angesehen.

In der Studie CA209-067 waren die Beobachtungszeiten für alle Endpunkte, ausgenommen EQ-5D VAS und Gesamtmortalität, an die Behandlungsdauern geknüpft. Eine Erhebung erfolgte 30 Tage oder 100 Tage für die UE-Endpunkte, bzw.  $30 + 84 = 114$  Tage für den EORTC, über die Behandlung hinaus. Laut Angaben im Studienbericht zum 28-Monats-Datenschnitt der Gesamtpopulation brachen im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 28 % der Patienten nach Progression die Therapie ab, im Nivolumab-Arm 54 %. Aufgrund von Toxizität brachen im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 42 % der Patienten die Therapie ab, im Nivolumab-Arm 13 %. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu Therapieabbruchern vor. Ähnlich hohe Anteile von Abbruchern und ähnliche Verteilungen von Abbruchgründen sind für die relevante Teilpopulation nicht auszuschließen. Diese Abbruchgründe sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen der Endpunkte. Zudem bestehen starke Unterschiede zwischen den Armen. Für alle Endpunkte mit an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungszeiten wird deshalb im Folgenden das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Die über den EORTC QLQ-C30 und die VAS des EQ-5D erhobenen Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sieht der pU wegen des Anteils an in der MMRM-Auswertung fehlenden Patienten als potenziell hoch verzerrt an. Dem wird zugestimmt. Bei fehlender Plausibilität für eine Missing-at-Random-Annahme liegt ein hoher Anteil an Patienten ( $> 15$  %), die nicht in der MMRM-Auswertung berücksichtigt wurden,

bzw. ein großer Unterschied in den Anteilen nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) vor. Zu sehen ist zusätzlich eine starke, sich zwischen den Armen unterscheidende, Abnahme im Fragebogenrücklauf. Bis zu Woche 151 erhobene Daten gingen nach Planung in die Auswertung ein. Der Anteil auswertbarer Patienten sank im Kombinationsarm bereits zu Woche 11 und im Nivolumab-Arm zu Woche 23 unter 50 %, zu Woche 55 (Kombinationsarm) und Woche 103 (Nivolumab-Arm) unter 20 %. Das könnte mit der oben beschriebenen Problematik potenziell informativer Therapieabbruchgründe zusammenhängen. Zusätzlich kann für den EORTC QLQ-C30 nicht ausgeschlossen werden, dass die letzten Erhebungen eines Patienten zu den Nachbeobachtungszeitpunkten (30 und 100 Tage nach Behandlungsende) nicht mehr verblindet erfolgten. Des Weiteren befinden sich entgegen der Erstbewertung (A16-35) unter den vorgelegten Analysen keine Ereigniszeitanalysen. Damit ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen.

Die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE beurteilt der pU als potenziell niedrig verzerrt. Der pU argumentiert, potenziell informative Zensierung läge in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen habe. Angesichts der oben dargelegten Situation zu Umfang und Gründen für Therapieabbruch in der Gesamtpopulation wird dem nicht zugestimmt. Auch für Abbruch wegen UE wird wegen der stark unterschiedlichen Anteile an Patienten, die aufgrund von Progress die Nachbeobachtung abbrechen, das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Der pU argumentiert weiter, durch die Bereinigung der Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse werde Verzerrung, die durch die Erfassung progressionsbedingter Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. Dem wird nicht zugestimmt. Denn ein Entfernen von progressionsbedingten Ereignissen aus dem Ereignispool bedeutet – bei Kopplung von Beobachtungszeit an Therapieabbruch nach Progress – Zensierung, die potenziell informativ ist.

### ***Subgruppenanalysen***

Für die über den EORTC QLQ-C30, und die VAS des EQ-5D erhobenen Endpunkte werden keine Subgruppenanalysen betrachtet. Beim Merkmal Ethnie enthalten nicht alle Subgruppen mindestens 10 Patienten. Bei weiteren 4 (EORTC QLQ-C30) bzw. 3 (EQ-5D VAS) der 7 ausgewählten Subgruppenmerkmalen verstärken sich die Gründe weiter, die auf Ebene der interessierenden Population ein hohes Verzerrungspotenzial bedingen. In mindestens einer Subgruppe jedes dieser Merkmale unterscheiden sich die Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Behandlungsgruppen um mehr als 15 Prozentpunkte. Zum einen ergäbe sich damit aus den verbleibenden 2 bzw. 3 Merkmalen nur ein unvollständiges Profil. Zum anderen könnten sich auch für die verbleibenden Merkmale die potenziell verzerrenden Gründe so zwischen den Subgruppen unterscheiden (beispielsweise unterschiedlicher Fragebogenrücklauf oder unterschiedliche Zensierungsgründe zwischen den Subgruppen), dass allein dadurch aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

### 2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

##### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Daten zum Gesamtüberleben werden in der Studie CA209-067 für den Zeitraum zwischen Tag der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache erfasst.

Der pU weist im Dossier darauf hin, dass etwa 27 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor im Nivolumab-Arm als systemische Folgetherapie nach Progression Ipilimumab erhalten haben. Im Nivolumab + Ipilimumab liegt dieser Anteil bei etwa 6 % (detaillierte Angaben zur Folgetherapien finden sich im Dossier in Modul 4 E Abschnitt 4.3.1.3.1). Der pU interpretiert die Folgetherapie mit Ipilimumab nach Progression unter einer Nivolumab-Therapie vom Effekt her als Cross-over (im Sinne eines Behandlungswechsels) auf die Kombinationstherapie. Nach Einschätzung des pU führen die unausgeglichene Anteile an Patientinnen und Patienten mit Ipilimumab-Folgetherapie daher zu einer Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie für die Endpunkte zur Mortalität und Nebenwirkungen.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der Einsatz von Antikörpern wie Ipilimumab gegen das zytotoxische-T-Lymphozyten-Antigen (CTLA)-4 nach Progression unter einer Anti-PD-1-Antikörper-Therapie ist zulassungskonform und wird durch Leitlinien empfohlen [3,11-13]. Ein derartiger Einsatz ist somit als leitlinienkonforme Folgetherapie innerhalb eines Behandlungsregimes und nicht wie ein Behandlungswechsel zur Kombinationstherapie zu bewerten.

##### ***Mortalität / Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrate (ORR), bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil Patienten mit anhaltendem Ansprechen: nicht eingeschlossen

Der pU stellt im Dossier die Endpunkte PFS, ORR, BOR und Patienten mit anhaltendem Ansprechen als zusätzliche Analysen zu dem Endpunkt Mortalität dar. Er macht keine näheren Angaben zur Operationalisierung dieser Endpunkte. Die Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Symptomatik nach EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

Der krebsspezifische Fragebogen EORTC CLQ-C30 ist validiert und wird für die Darstellung der Symptomatik (Symptomskalen) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen) herangezogen [14].

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus), die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird [15]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der pU präsentiert MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung zu Studienbeginn sowie Sensitivitätsanalysen bestehend aus Responderanalysen zu den jeweiligen Symptomskalen. Die Responderanalysen stellen den Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte dar. Dabei handelt sich um ein etabliertes Responsekriterium [16]. Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30, wie der pU sie zum Vorgängerprojekt A16-35 vorgelegt hat, liegen nicht vor [17]. Diese wären jedoch aufgrund der zu erwartenden Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsmethoden die geeignetere Operationalisierung gewesen. Der pU begründet dieses Vorgehen nicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die MMRM-Analysen herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [18].

Der pU präsentiert MMRM-Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Studienbeginn. Des Weiteren zeigt der pU Sensitivitätsanalysen bestehend aus Responderanalysen für den Anteil Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um jeweils mindestens 7 mm und 10 mm zum Ausgangswert.

Es fehlen Angaben zur medianen Beobachtungszeit zum EQ-5D VAS. Anhand der unterschiedlichen Rücklaufanteile des Fragebogens, ist zu erwarten, dass sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Die Responderanalysen stellen somit keine geeignete Auswertung dar, für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher die MMRM-Analysen herangezogen.



### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

Wie bereits für den Endpunkt Morbidität beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe oben).

Entsprechend der Auswahl zur Symptomatik werden für die vorliegende Nutzenbewertung die MMRM-Analysen herangezogen.

- EQ-5D-Nutzwert: nicht eingeschlossen

Der pU zieht für seine Auswertungen den Nutzwert des EQ-5D heran. Der Nutzwert ergibt sich aus den 5 Einzeldomänen Beweglichkeit / Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeit, Schmerzen / körperliche Beschwerden sowie Angst / Niedergeschlagenheit. Jeder einzelnen Domäne ordnen Patientinnen und Patienten mittels einer Bewertungsskala eine von 5 Ausprägungen funktionaler Beeinträchtigung zu, woraus dann ein gewichteter Nutzwert berechnet wird [18].

Die präsentierten Auswertungen zum EQ-5D-Nutzwert sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Der pU liefert keine Informationen aus denen hervorgeht, dass die Gewichtung des Nutzwertes auf Gesundheitszustände von Patientinnen und Patienten mit der betreffenden Indikation in einem relevanten Versorgungskontext beruht. Der Nutzwert des EQ-5D wird somit nicht als patientenrelevant angesehen.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3–4): eingeschlossen

Der pU präsentiert Überlebenszeitanalysen der SUE und schweren UE (CTCAE Grad 3–4) für den Zeitraum bis 100 Tage nach Beendigung der Behandlung. Der pU präsentiert zudem Ergebnisse zu diesen Endpunkten, die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, ausschließen. Der pU schließt zu diesem Zweck eine Reihe von PT aus der System Organ Class (SOC) „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) aus der Analyse aus. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen ohne Progression herangezogen.

Zusätzlich präsentiert der pU die Inzidenzen der UE sowie einzelne UE inklusive der Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, bis 30 Tage

nach Behandlungsende. Letztere sind ergänzend in Anhang B dieser Nutzenbewertung dargestellt

- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Der pU präsentiert 2 Überlebenszeitanalysen des Endpunkts Abbruch wegen UE bis 30 Tage nach Ende der Behandlung. Zum einen auf Basis aller Ereignisse, zum anderen ohne Ereignisse die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können (siehe oben).

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen ohne UE, die auf Progress der Grunderkrankung beruhen, herangezogen. Zudem wird für UE, die zum Therapieabbruch führen, das relative Risiko als Effektschätzer herangezogen.

Der pU präsentiert zusätzliche Sensitivitätsanalysen zum Ansprechen (BOR, ORR, siehe oben) zu Patientinnen und Patienten, die aufgrund von UE die Therapie abgebrochen haben. Aufgrund fehlender Angaben zur Operationalisierung werden diese Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

- Arzneimittelbedingte UE: nicht eingeschlossen

Der pU zeigt ergänzend Auswertungen zu unterschiedlichen arzneimittelbedingten UE, die in einen vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen. Diese zusätzlichen Analysen werden nicht herangezogen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird.

- Spezifische UE: nicht eingeschlossen

Eine Auswahl spezifischer UE ist basierend auf den vorgelegten Daten nicht möglich. Aufgrund der großen Unterschiede in den Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen und sich den daraus ergebenden Unterschieden in den Beobachtungszeiten wären Ereigniszeitanalysen zu den einzelnen häufigen UE, SUE und schweren UE (CTCAE Grad 3–4) adäquater gewesen. Diese präsentiert der pU jedoch nur für die Gesamtraten der jeweiligen UE-Endpunkte. Eine Begründung für dieses Vorgehen liefert der pU nicht. Eine Auswahl allein basierend auf den Daten zu Abbruch wegen UE ist nicht geeignet, die spezifischen UE umfassend abzubilden.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Vielzahl a priori definierter Subgruppenmerkmale. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende betrachtet:

- Metastasierung zu Studienbeginn (M0 / M1a / M1b / M1c)
- Altersgruppe (< 65 Jahre /  $\geq$  65 bis < 75 Jahre /  $\geq$  75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Ethnie (weiß / afroamerikanisch / asiatisch / andere)
- Hirnmetastasen (ja / nein)
- Serumspiegel LDH ( $\leq$  ULN / > ULN)
- PD-L1-Status (< 5 % /  $\geq$  5 %)

Auf die Darstellung von Subgruppenergebnissen zu den Endpunkten EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Wo notwendig wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab herangezogen.

#### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU begründet sein Vorgehen, den Zusatznutzen anhand der Gesamtpopulation der Studie CA209-067 abzuleiten, mit fehlenden Effektmodifikationen durch den

BRAF-V600-Mutationsstatus auf die relevanten Endpunkte sowie mit einer insgesamt höheren Aussagesicherheit bei Heranziehen der Gesamtpopulation.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Teilpopulation mit BRAF-V600-wt-Tumor, dieses Vorgehen ist in den Abschnitten 2.7.1 und 2.7.2.2 begründet.

Der pU argumentiert weiterhin, dass die Studie CA209-067 nicht für den Vergleich Nivolumab + Ipilimumab mit Nivolumab geplant gewesen sei. Daraus resultiere, dass die geplanten Fallzahlen und erforderlichen Beobachtungszeiten zu niedrig bzw. kurz seien und eine weitere langjährige Beobachtung erforderlich sei, um eine ausreichende Datenreife zu erreichen.

Der pU ordnet die Studie CA209-067 der Evidenzstufe Ib zu und stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig ein. Des Weiteren seien alle herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant.

Mit Hinblick auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU gefolgt. Bezüglich der Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte wird dem pU teilweise gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte mit Ausnahme dem des Gesamtüberlebens wird, in Übereinstimmung mit dem pU, als hoch eingeschätzt.

#### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau leitet der pU basierend auf der Gesamtpopulation der Studie CA209-067 für Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung von erwachsenen, therapie-naiven Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Der pU gründet seine Einschätzung dabei auf die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben, für den er einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Für die Endpunkte zu Morbidität oder gesundheitsbezogener Lebensqualität sieht der pU einen Zusatznutzen als nicht nachgewiesen an. Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE leitet der pU jeweils einen Hinweis auf einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes ab. Dieser höhere Schaden ist aus Sicht des pU jedoch nicht therapielimitierend und wirke sich nicht auf die Lebensqualität aus. Der pU sieht den Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben durch die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen daher nicht infrage gestellt.

Der pU zieht die Subgruppenergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dies begründet der pU insbesondere mit geringen Patientenzahlen in den Subgruppen und fehlender medizinischer Rationale für Effektmodifikationen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab eingesetzt.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab herangezogen.

#### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab als Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom [4].

Entsprechend der Befristung des Beschluss des G-BA zu Nivolumab + Ipilimumab im Anwendungsgebiet des malignen Melanoms aus dem Jahr 2016 [7] bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung lediglich auf die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf bei der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, da für viele Patientinnen und Patienten mit den verfügbaren Therapieoptionen kein lang anhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben zu erreichen ist.

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU geht bei der Bestimmung der Zielpopulation davon aus, dass das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich die Stadien III und IV umfasst.

Bei der Berechnung der Anzahl der nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom und einem BRAF-V600-wt-Tumor berücksichtigt der pU zum einen

- neu erkrankte Patientinnen und Patienten und zum anderen
- nicht systemisch vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind.

#### **Neu erkrankte erwachsene Patientinnen und Patienten**

Die Anzahl der neu erkrankten erwachsenen Patientinnen und Patienten ermittelt der pU in mehreren Schritten:

##### ***1) Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom***

Die Basis bildet die geschätzte alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz für Deutschland für das Jahr 2013 laut Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [19]. Unter anteiliger Berücksichtigung (40 % der Fälle) der Altersgruppe zwischen 15 und 19 Jahren ermittelt der pU 20 105 neu erkrankte Erwachsene.

## **2) Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom in Stadium III und IV**

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien ermittelt der pU basierend auf einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) zur Versorgungssituation des malignen Melanoms in Deutschland [20]. Demnach sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 9,4 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III (n = 1883) und 3,6 % im Stadium IV (n = 720).

## **3) Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Melanom in Stadium III und IV**

Im Weiteren grenzt der pU von der Patientengruppe im Stadium III diejenigen mit einem nicht resezierbaren Tumor ab. Da Angaben zum Anteil nicht resezierbarer Tumoren nur für einzelne Substadien vorliegen, nimmt der pU zunächst eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten in Stadium III (n = 1883) vor. Angaben zur Verteilung der Substadien entnimmt er einer Auswertung der Daten des Tumorregisters München für die Jahre 1998 bis 2012 (IIIA: 31,1 %; IIIB: 44,5 %; IIIC: 24,4 %) [21]. Zur Ermittlung des Anteils der nicht resezierbaren Tumore im Stadium III bezieht sich der pU auf das 1. Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2012 und zieht Daten der US-amerikanischen Krebsregisterdatenbank Surveillance Epidemiology and End Results heran [22]. Demnach liegt der Anteil der nicht resezierbaren Tumore im Stadium IIIA bei 1,8 %, im Stadium IIIB bei 1,0 % und im Stadium IIIC bei 5,4 %. Der pU trifft ferner die Annahme, dass bei allen Patientinnen und Patienten im Stadium IV der Tumor nicht resezierbar ist.

Somit ergeben sich 764 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Melanom.

## **Nicht systemisch vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind**

Die Anzahl der in früheren Jahren erkrankten und nicht systemisch vorbehandelten Patientinnen und Patienten ermittelt der pU ebenfalls in mehreren Schritten:

Da keine Daten zur Prävalenz vorliegen, ermittelt der pU die Prävalenz anhand der Todesfälle. Basis dieser Schätzung ist die Anzahl der Erwachsenen (n = 3041), die laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2013 am malignen Melanom verstorben sind [23]. Hierbei berücksichtigt er ebenfalls anteilig die Altersgruppe zwischen 15 und 19 Jahren. Der pU trifft die Annahme, dass alle Todesfälle den Stadien III und IV zugerechnet werden können.

Im nächsten Schritt zieht der pU die Patientengruppe ab, die im Jahr 2013 verstorben und im selben Jahr erkrankt ist. Die Zahlen ermittelt er über die in einem vorherigen Schritt berechnete Anzahl der Neuerkrankten in Stadium III (n = 1883) und IV (n = 720) unter Einbezug der jeweiligen 1-Jahres-Überlebensrate (Stadium III: 92,5 % [24]; Stadium IV: 25,5 % [25]). Der pU entnimmt die Angaben hierfür aus einer Beobachtungsstudie, in der

380 zwischen den Jahren 1996 und 2010 behandelte Patientinnen und Patienten mit Melanom im Stadium III nachbeobachtet wurden [24], sowie einer Metaanalyse der Daten von insgesamt 2100 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Melanom aus 42 Phase-II-Studien der Jahre 1975 bis 2005 [25]. Es ergeben sich 2364 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2013 an einem fortgeschrittenen malignen Melanom verstorben und nicht im selben Jahr erkrankt sind ( $1883 * [1 \% - 92,5 \%] - 720 * [1 \% - 25,5 \%]$ ).

Der pU erläutert, dass aus dem Verhältnis der 1-Jahres-Überlebensraten in Stadium III (92,5 %) und Stadium IV (25,5 %) auf die Stadienverteilung der Verstorbenen geschlossen werden könne. Entsprechend teilt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in Stadium III und IV verstorben und nicht im selben Jahr erkrankt sind, anhand des Verhältnisses der jeweiligen 1-Jahres-Überlebensraten in die Stadien III (21,6 %) und IV (78,4 %) auf (Stadium III:  $n = 511$ , Stadium IV:  $n = 1853$ ). Indem der pU die Anzahl der Sterbefälle stadienspezifisch durch die 1-Jahres-Sterberate (1 minus 1-Jahres-Überlebensrate) dividiert, ermittelt er eine Prävalenz von 6811 Patientinnen und Patienten im Stadium III und 2487 im Stadium IV. In Stadium III schränkt der pU die Zielpopulation weiterhin auf die 1,0 % bis 5,4 % der Patientengruppe mit nicht resezierbarem malignem Melanom ein ( $n = 68$  bis 368) [22]. Somit ergeben sich zwischen 2555 und 2855 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in den Stadien III und IV, die in den Vorjahren erkrankt sind.

Im nächsten Schritt zieht der pU diejenigen mit systemischer Vorbehandlung von der zuvor berechneten Patientenpopulation ab. Zur Bestimmung des Anteils zieht der pU eine deutsche prospektive Kohortenstudie heran [10]. Darin wurde unter anderem die Behandlung von 113 Patientinnen und Patienten im Stadium III dokumentiert. Er ermittelt unter Berücksichtigung der Unsicherheit einen Anteil von 44,8 % bis 63,2 % (1144 bis 1805 Patientinnen und Patienten) mit systemischer Vorbehandlung und überträgt diesen auch auf die Patientengruppe im Stadium IV.

Laut pU ergeben sich 1050 bis 1412 nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Melanom, die in früheren Jahren erkrankt sind.

### **GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU summiert anschließend die zuvor berechneten neu erkrankten ( $n = 764$ ) und die in früheren Jahren erkrankten Patientinnen und Patienten ( $n = 1050$  bis 1412).

Für den Anteil der BRAF-V600-mutierten Tumore geht der pU von 46 % aus [26]. Entsprechend setzt er einen Anteil von 54 % für die BRAF-V600-wt-Tumore an.

Des Weiteren geht er von einem GKV-Anteil von 87,4 % aus.

Somit resultieren 856 bis 1026 nicht vorbehandelte GKV-Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor.



### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Punkte führen jedoch zu Unsicherheit bezüglich der angenommenen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation:

- Die aus einer Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2013 [24] sowie einer Metaanalyse aus dem Jahr 2008 [25] entnommenen 1-Jahres-Überlebensraten von 92,5 % für das Stadium III beziehungsweise 25,5 % für das Stadium IV sind nicht mehr aktuell. Es bedarf der Verwendung aktuellerer Evidenz, die die Einführung der neuen Wirkstoffe berücksichtigt. So wird auch in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms darauf hingewiesen, dass es seit der Publikation der ersten Version im Jahr 2013 „insbesondere durch die Einführung neuer Systemtherapeutika, die mit einer Verbesserung des progressionsfreien, aber auch des Gesamtüberlebens, verbunden waren, zu einem erneuten substanziellen Fortschritt in der Therapie des malignen Melanoms“ kam [27].
- Die Verwendung des Verhältnisses der Überlebensraten in Stadium III und IV zur Ermittlung der stadienspezifischen Sterbefälle der in den Vorjahren Erkrankten ist nicht zulässig. Neben den relativen Anteilen, die sich aus dem Verhältnis ergeben, wäre die Anzahl der in den Vorjahren erkrankten Patientinnen und Patienten in den beiden Stadien zu berücksichtigen.
- Des Weiteren ist die Berechnung der vorbehandelten Patientinnen und Patienten nicht nachvollziehbar. Die verwendete prospektive Kohortenstudie [10] ist zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation nicht geeignet. In der Quelle wird der Anteil der systemisch behandelten Patientinnen und Patienten in Stadium III 6 Monate nach Diagnose bestimmt. Dieser ist nicht auf die Zielpopulation übertragbar, da zum einen die Diagnosestellung auch länger als 6 Monate zurückliegen kann. Zum anderen ist der Anteil der Vorbehandelten aus Stadium III nicht uneingeschränkt auf das Stadium IV übertragbar. Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteil der Vorbehandelten sowohl in Stadium III als auch in Stadium IV größer ist. Entsprechend stellt der für die betrachtete Zielpopulation relevante Anteil der nicht Vorbehandelten eine Überschätzung dar.
- Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in Stadium I und II sind ebenfalls für die Zielpopulation zu berücksichtigen, auch wenn es sich hierbei um einen eher geringen Anteil handelt.

Insgesamt stellen die Angaben des pU aufgrund des zu hoch angenommenen Anteils der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten tendenziell eine Überschätzung dar.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms in den nächsten Jahren zunehmen. Er merkt jedoch an, dass die zu erwartenden Auswirkungen der Einführung des Hautkrebscreenings im Jahr 2008 nicht adäquat in einer

Vorausrechnung abgebildet werden können. Er geht jedoch davon aus, dass ein größerer Patientenanteil bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert wird und somit kurativ behandelt werden kann. Daher wird nach Einschätzung des pU der Anteil der Patientinnen und Patienten geringer, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung neu diagnostiziert werden.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4,28].

Nivolumab wird in Kombination mit Ipilimumab in den ersten 4 Behandlungszyklen alle 3 Wochen verabreicht, danach in 2-wöchigen Abständen. In der Monotherapie erfolgt die Verabreichung alle 2 Wochen. Pembrolizumab wird alle 3 Wochen verabreicht.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,4,28].

Die Dosierung von Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene von 76,3 kg gemäß der Angaben des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [29] zugrunde.

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2017 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt für Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab korrekt den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe.

Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das betrifft insbesondere die Kosten für die Infusionstherapie gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM).

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Nivolumab + Ipilimumab mit 139 957,92 € Davon fallen 137 969,92 € für die Arzneimittelkosten und 1988 € für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten mit 79 767,48 € für die Monotherapie mit Nivolumab. Davon fallen 77 921,48 € für die Arzneimittelkosten und 1846 € für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an.

Für Pembrolizumab beziffert der pU die Jahrestherapiekosten mit 133 768,58 € Davon fallen 132 561,58 € für die Arzneimittelkosten und 1207 € für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund der hohen Dynamik und Heterogenität der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms sowie vielfältiger Einflussfaktoren auch ein Jahr nach Zulassung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet keine belastbare Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile vorgenommen werden kann.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind als unsicher anzusehen und stellen aufgrund des zu hoch angenommenen Anteils der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten tendenziell eine Überschätzung dar.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nivolumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert [4]. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor <sup>b</sup>	<b>Nivolumab</b> oder Pembrolizumab	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: die der Nutzenbewertung zugrunde liegende Studie schloss Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math> 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;            G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor	856–1026	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind als unsicher anzusehen und stellen aufgrund des zu hoch angenommenen Anteils der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten tendenziell eine Überschätzung dar.
<p>a: Angaben des pU            BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor	139 957,92	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Nivolumab		79 767,48	
Pembrolizumab		133 768,58	
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.            BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

*„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 Nivolumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt 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.*

*Nivolumab 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 2° C bis 8° C nachgewiesen.*

*Nivolumab 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.*

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

*Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, einem anfänglichen ECOG Performance-Status  $\geq 2$ , aktiven Hirnmetastasen, okulärem / uvealem Melanom, Autoimmunerkrankung, kontrollierter Natriumdiät, für Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, die eine NW vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer Anti-CTLA-4-*

*Therapie stand sowie für Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.*

*Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Nivolumab 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 Nivolumab behandelt wird.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 09.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Andres AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing 2 independent proportions. *Comput Stat Data An* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab) [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4100/2016-12-12\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_nAWG\\_D-241\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4100/2016-12-12_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_TrG.pdf).
8. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: [https://www.iqwig.de/download/GA14-01\\_Arbeitspapier\\_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf).
10. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. *Br J Dermatol* 2015; 172(6): 1646-1650.



11. ESMO Guidelines Committee. EUpdate: cutaneous melanoma algorithms [online]. 19.09.2016 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma/eUpdate-Treatment-Recommendations>.
12. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5): v126-v132.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma; version 1.2017 [online]. [Zugriff: 29.05.2017]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
15. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd Edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-35 [online]. 12.09.2016 [Zugriff: 23.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 432). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-35\\_Nivolumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-35_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
18. EuroQol. EQ-5D instruments [online]. 2017 [Zugriff: 21.08.2017]. URL: <https://euroqol.org/>.
19. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland: Neuerkrankungen (Inzidenz) [online]. 03.2016 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: <http://www.gekid.de>.
20. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland [online]. 20.02.2014. URL: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/2014-03-03\\_Melanom\\_Fachvortrag\\_DKK2014\\_Klug.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/2014-03-03_Melanom_Fachvortrag_DKK2014_Klug.pdf).
21. Tumorzentrum München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom; Krankheitsbild [online]. In: Tumorregister München. [Zugriff: 30.04.2013]. URL: <http://www.tumorregister-muenchen.de/>.

22. Roche Pharma. Vemurafenib: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vemurafenib (Zelboraf); Modul 3A; Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom [online]. 17.02.2012 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17\\_Modul3A\\_Vemurafenib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf).
23. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland; 2013 [online]. 03.03.2015 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf?__blob=publicationFile).
24. Weide B, Faller C, Büttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK et al. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. PLoS One 2013; 8(4): e63137.
25. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008; 26(4): 527-534.
26. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2012; 18(12): 3242-3249.
27. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Langversion 2.0 [online]. 07.2016 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom\\_final/LL\\_Melanom\\_Langversion\\_2.0\\_OL\\_04082016.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom_final/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf).
28. MSD Sharp & Dohme. Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 24.05.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).

**Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie CA209-067**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

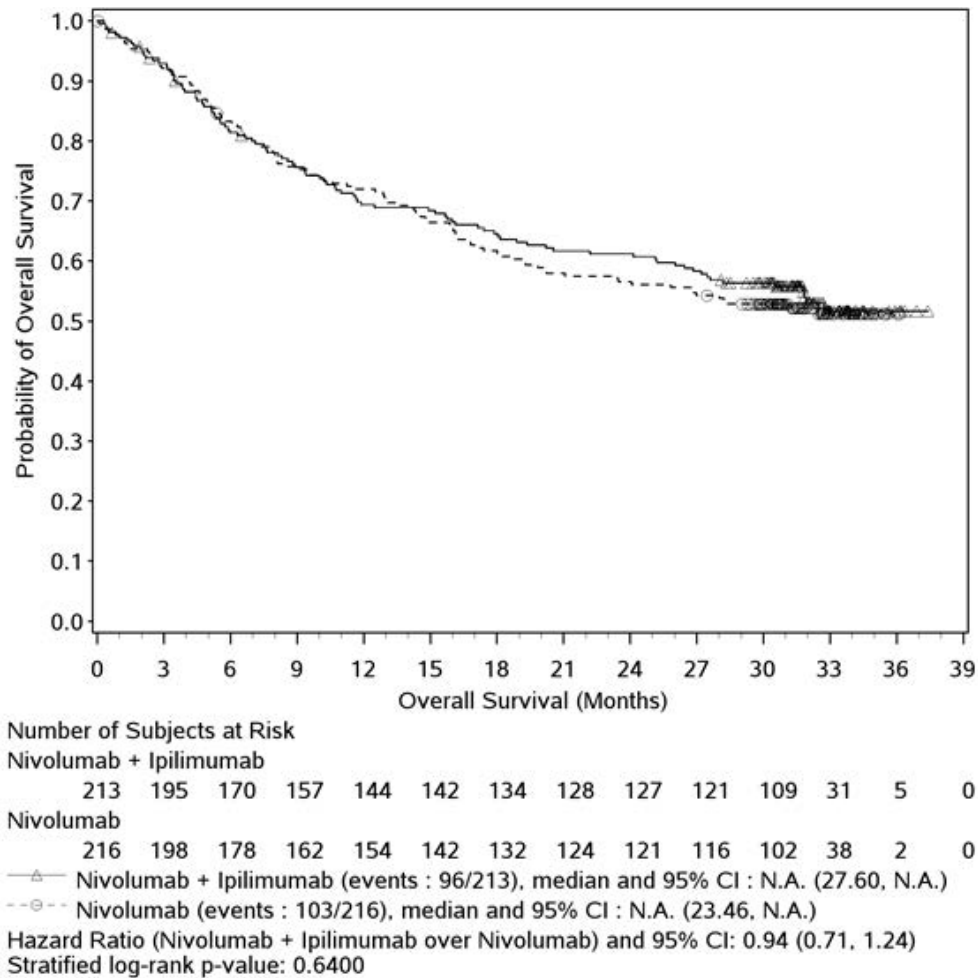


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CA209-067 (nicht vorherbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor) – Datenschnitt 13.09.2016

**Endpunkt: SUE**

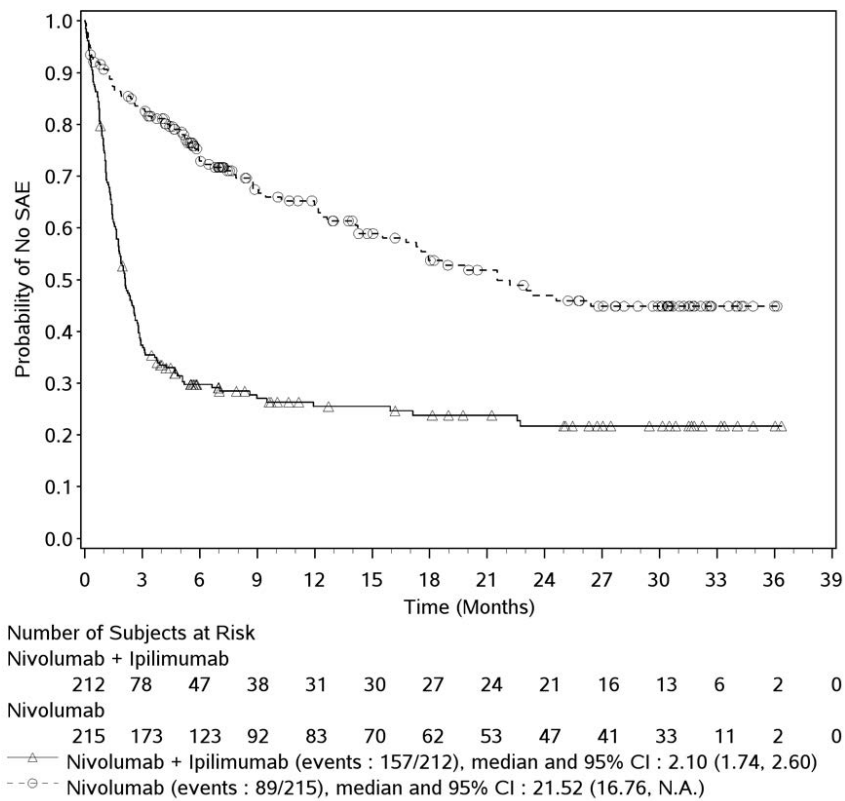


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu SUE aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progress) – Datenschnitt 13.09.2016

**Endpunkt: schwere UE (CTCAE Grad 3–4)**

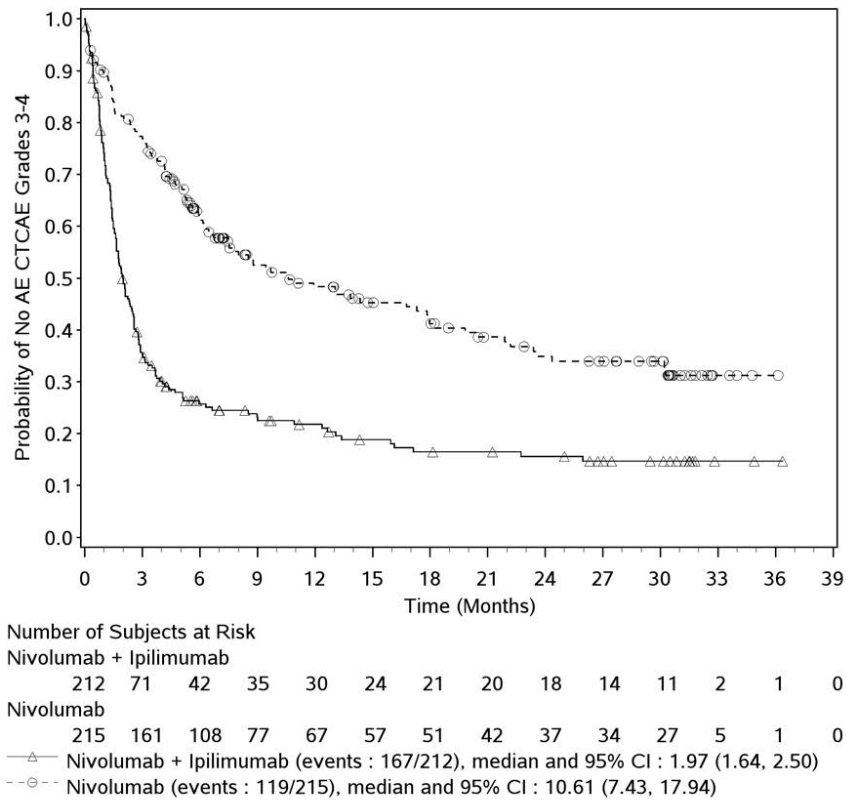


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UE (CTCAE Grad 3–4) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progress) – Datenschnitt 13.09.2016

**Endpunkt: Abbruch wegen UE**

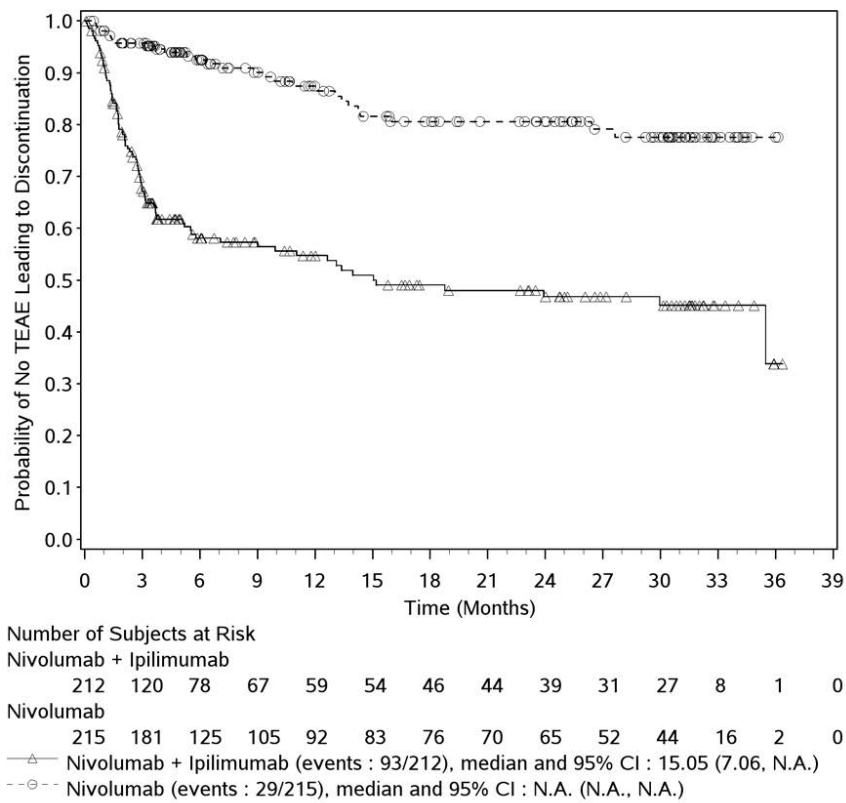


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UE aus der Studie CA209-067 (nicht vorherbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progress) – Datenschnitt 13.09.2016

**Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

Tabelle 23: Häufige UE ( $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
<b>CA209-067</b>		
Gesamtrate UE <sup>b</sup>	211 (99,5)	214 (99,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	170 (80,2)	161 (74,9)
Ermuedung	107 (50,5)	100 (46,5)
Fieber	77 (36,3)	34 (15,8)
Asthenie	33 (15,6)	35 (16,3)
Oedem peripher	27 (12,7)	27 (12,6)
Schuettelfrost	22 (10,4)	16 (7,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	165 (77,8)	163 (75,8)
Diarrhoe	109 (51,4)	75 (34,9)
Uebelkeit	89 (42,0)	66 (30,7)
Erbrechen	65 (30,7)	47 (21,9)
Obstipation	46 (21,7)	44 (20,5)
Abdominalschmerz	35 (16,5)	33 (15,3)
Kolitis	27 (12,7)	5 (2,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	150 (70,8)	142 (66,0)
Pruritus	78 (36,8)	62 (28,8)
Ausschlag	68 (32,1)	67 (31,2)
Ausschlag makulo-papuloes	25 (11,8)	15 (7,0)
Vitiligo	15 (7,1)	23 (10,7)
Untersuchungen	114 (53,8)	63 (29,3)
Alaninaminotransferase erhoehrt	43 (20,3)	16 (7,4)
Aspartataminotransferase erhoehrt	42 (19,8)	15 (7,0)
Lipase erhoehrt	35 (16,5)	18 (8,4)
Gewicht erniedrigt	27 (12,7)	16 (7,4)
Amylase erhoehrt	21 (9,9)	11 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	108 (50,9)	107 (49,8)
Husten	51 (24,1)	64 (29,8)
Dyspnoe	47 (22,2)	31 (14,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	104 (49,1)	103 (47,9)
Nasopharyngitis	18 (8,5)	27 (12,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	101 (47,6)	123 (57,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE ( $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
<b>CA209-067</b>		
Arthralgie	46 (21,7)	46 (21,4)
Myalgie	25 (11,8)	23 (10,7)
Rueckenschmerzen	24 (11,3)	35 (16,3)
Schmerz in Extremitaet	18 (8,5)	30 (14,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	99 (46,7)	76 (35,3)
Appetit vermindert	63 (29,7)	50 (23,3)
Hypokalaemie	22 (10,4)	9 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	93 (43,9)	102 (47,4)
Kopfschmerz	47 (22,2)	44 (20,5)
Schwindelgefuehl	25 (11,8)	19 (8,8)
Endokrine Erkrankungen	72 (34,0)	38 (17,7)
Hypothyreose	40 (18,9)	20 (9,3)
Psychiatrische Erkrankungen	53 (25,0)	50 (23,3)
Schlaflosigkeit	28 (13,2)	28 (13,0)
Gefaesserkrankungen	51 (24,1)	45 (20,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (18,9)	45 (20,9)
Anaemie	24 (11,3)	27 (12,6)
Herzerkrankungen	31 (14,6)	18 (8,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (13,2)	57 (26,5)
<p>a: MedDRA Version: 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  b: Datenschnitt 13.09.2016 (28 Monate), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung  BRAf: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);  BRAf-V600-wt: BRAf-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		



Tabelle 24: Häufige SUE ( $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm – RCT), direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
<b>CA209-067</b>		
Gesamtrate SUE <sup>b</sup>	153 (72,2)	92 (42,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57 (26,9)	24 (11,2)
Kolitis	23 (10,8)	2 (0,9)
Diarrhoe	22 (10,4)	5 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (14,6)	11 (5,1)
Fieber	13 (6,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (10,4)	5 (2,3)
Endokrine Erkrankungen	21 (9,9)	5 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (9,4)	7 (3,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (8,0)	2 (0,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (7,1)	38 (17,7)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (4,7)	19 (8,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (6,1)	2 (0,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (6,1)	2 (0,9)
Untersuchungen	11 (5,2)	2 (0,9)
<p>a: MedDRA Version: 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  b: Datenschnitt 13.09.2016 (28 Monate), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung  BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);  BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 25: Häufige UE mit CTCAE Grad 3–4 ( $\geq 4\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
<b>CA209-067</b>		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3–4 <sup>b</sup>	153 (72,2)	114 (53,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (11,8)	9 (4,2)
Ermüderung	14 (6,6)	3 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	47 (22,2)	30 (14,0)
Diarrhoe	20 (9,4)	13 (6,0)
Kolitis	18 (8,5)	2 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (7,5)	4 (1,9)
Untersuchungen	70 (33,0)	22 (10,2)
Alaninaminotransferase erhöht	21 (9,9)	3 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	17 (8,0)	4 (1,9)
Lipase erhöht	29 (13,7)	12 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (9,4)	11 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (11,8)	6 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (5,7)	13 (6,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (10,4)	9 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (5,7)	10 (4,7)
Endokrine Erkrankungen	15 (7,1)	4 (1,9)
Gefäßerkrankungen	10 (4,7)	9 (4,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (2,4)	10 (4,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (3,8)	28 (13,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	3 (1,4)	15 (7,0)
a: MedDRA Version: 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt 13.09.2016 (28 Monate), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung		
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE ( $\geq 4\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
<b>CA209-067</b>		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE <sup>b</sup>	95 (44,8)	37 (17,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (16,0)	10 (4,7)
Kolitis	21 (9,9)	2 (0,9)
Diarrhoe	12 (5,7)	3 (1,4)
Untersuchungen	21 (9,9)	4 (1,9)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (4,2)	3 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (4,2)	2 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5,2)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,4)	9 (4,2)
<p>a: MedDRA Version: 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  b: Datenschnitt 13.09.2016 (28 Monate), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung  BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);  BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

## Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?