

IQWiG-Berichte – Nr. 665

Nivolumab (Melanom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A18-40
Version: 1.0
Stand: 13.09.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.06.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-40

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

Internet: 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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Klaus Gossens
- Simone Johner
- Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Min Ripoll
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nivolumab, Ipilimumab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT01844505, NCT01621490

Keywords: Nivolumab, Ipilimumab, Melanoma, Benefit Assessment, NCT01844505, NCT01621490

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	28
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	29
2.4.3 Ergebnisse	31
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	38
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	41
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	41
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	45
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	47
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	49
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	49
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	49
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	49
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	50
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	53
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	53
2.7.2.3.2 Studienpool	54
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	55
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	55
2.7.2.4.3	Ergebnisse	59
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	63
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	64
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	64
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	64
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	64
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	65
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	66
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	66
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	66
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	66
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	66
3	Kosten der Therapie	67
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2).....	67
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	67
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	67
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	67
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	71
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 E, Abschnitt 3.3).....	71
3.2.1	Behandlungsdauer	71
3.2.2	Verbrauch	72
3.2.3	Kosten.....	72
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	73
3.2.6	Versorgungsanteile	73

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	73
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	75
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	75
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	76
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	76
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
5	Literatur	79
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	83
	A.1 – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie CA209-067	83
	A.2 – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie CA209-038	93
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	99
	B.1 – Nebenwirkungen zu Studie CA209-067	99
	B.2 – Nebenwirkungen Studie CA209-038.....	105
	B.2.1 – Studie CA209-038 Studienteil 3	105
	B.2.2 – Studie CA209-038 Studienteil 4	110
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	114

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	4
Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	25
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	27
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab	29
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab	30
Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	32
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	36
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067 (Datenschnitt 24.05.2017)	40
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab.....	43

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab	45
Tabelle 19: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
Tabelle 20: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	75
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	76
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	76
Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067	99
Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067	101
Tabelle 25: Häufige UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067	103
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067	104
Tabelle 27: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 20 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 3	105
Tabelle 28: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 3	107
Tabelle 29: Häufige UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 3	108
Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Teil 3	109
Tabelle 31: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 40 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 4	110

Tabelle 32: SUEs nach SOC und PT (SOC oder PT \geq 1 Ereignis in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 4.....	112
Tabelle 33: Häufige UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT \geq 40 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 4	113
Tabelle 34: Abbrüche wegen UEs nach SOC und PT (SOC oder PT \geq 1 Ereignis in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 4	113

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 48-Monats-Datenschnitt 08.05.2018	83
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	84
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	84
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	85
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	85
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	86
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitminderung (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	86
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	87
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	87
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	88
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	88
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	89
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	89

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	90
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	90
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	91
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	91
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	92
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA209-038 Studienteil 3 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – Datenschnitt 08.11.2017	93
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA209-038 Studienteil 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – Datenschnitt 08.11.2017	93
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA209-038 Studienteile 3 + 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – Datenschnitt 08.11.2017	94
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie CA209-038 Studienteil 3 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017	94
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie CA209-038 Studienteil 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017	95
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie CA209-038 Studienteile 3 + 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017	95
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) UEs aus der Studie CA209-038 Studienteil 3 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017	96
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) UEs aus der Studie CA209-038 Studienteil 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017	96

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) UEs aus der Studie CA209-038 Studienteile 3 + 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017	97
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie CA209-038 Studienteil 3 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017	97
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie CA209-038 Studienteil 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017.....	98
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie CA209-038 Studienteile 3 + 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017	98

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
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
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
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
i. v.	intravenös
LDH	Laktatdehydrogenase
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MEK	mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
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)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
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 15.06.2018 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. Zum 15.06.2017 legte der pU erneut ein Dossier vor. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 07.12.2017 eine weitere Befristung bis zum 15.06.2018 aus. 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 E (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
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 pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B-wildtyp (BRAF-V600-wt) Tumor.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	Nivolumab oder Pembrolizumab
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 fett 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	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die relevante Teilpopulation und wählt aus den dargestellten Optionen Nivolumab aus.

Die Bewertung bezieht sich somit auf den Vergleich der Kombinationstherapie (Nivolumab + Ipilimumab) mit einer Nivolumab-Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor. 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 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 liegen die 2 relevanten Studien CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4) vor. Die Studie CA209-067 war bereits Grundlage der vorherigen Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Die vom pU ergänzend dargestellten Daten zur Studie CA209-170 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Studienpool und Patientencharakteristika

Studie CA209-067

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 3-armige 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-Mutationsstatus 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 (positiv vs. negativ, nicht bestimmbar), BRAF-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad (M0, M1a, M1b vs. M1c).

Die Patientinnen und Patienten in der Interventions-Gruppe erhielten in der 12-wöchigen Induktionsphase alle 3 Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (intravenös [i. v.] über 60 Minuten) in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab (i. v. über 90 min). Die Vergleichsgruppe erhielt alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i. v. über 60 Minuten). In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i. v. über 60 Minuten).

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 Patientinnen und Patienten entblindet.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den Ergebnissen des Datenschnitts zum 05.08.2018. Für alle anderen Endpunkte werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 24.05.2017 herangezogen.

Studie CA209-038

Die Studie CA209-038 ist eine offene, aktiv kontrollierte, Phase-I-Studie, die verschiedene Dosierungsschemata von Nivolumab, unter anderem in Kombination mit Ipilimumab in 4 unterschiedlichen Studienteilen untersucht. Ziel der Studie ist es, die Pharmakodynamik der Behandlung auf verschiedene Biomarker zu erfassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die randomisierten Studienteile 3 und 4 relevant, in denen jeweils die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen wird.

In die Studie CA209-038 wurden Patientinnen und Patienten (≥ 16 Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, mit bekanntem BRAF-V600-Status sowie einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen.

Insgesamt wurden für Teil 3 der Studie 26 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 12 in den Nivolumab-Arm im Verhältnis 2:1 randomisiert. Für Teil 4 der Studie wurden insgesamt jeweils 11 Patientinnen und Patienten in den Kombinations- bzw. dem Nivolumab-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten entspricht im Wesentlichen der zur Studie CA209-067.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte bis zur Progression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten. Nach Ermessen des Prüfarztes war eine Weiterbehandlung nach Progress möglich. Bezüglich einer Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Erfassung verschiedener Biomarker. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen. Endpunkte zur Symptomatik oder gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Die vorliegende Bewertung basiert auf der geplanten finalen Analyse zum PFS zum Datenschnitt vom 08.11.2017.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ist jeweils die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor der Studien CA209-067 und CA209-038 relevant. Der pU präsentiert für beide Studien jeweils Auswertungen zur Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor. Während die Studie CA209-067 nur therapienaive Patientinnen und Patienten einschloss, umfasst die Studie CA209-038 neben therapienaiven auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Allerdings macht der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Vortherapie in beiden relevanten Studienteilen der Studie CA209-038 jeweils $< 20\%$ der relevanten Teilpopulation aus.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene relevante Teilpopulation umfasst in der Studie CA209-067 im Nivolumab + Ipilimumab-Arm N = 213 und im Nivolumab-Arm N = 216 Patientinnen und Patienten. Die relevante Teilpopulation der Studie CA209-038 umfasst N = 13 (Studienteil 3) und N = 3 (Studienteil 4) bzw. N = 7 (Studienteil 3) und N = 7 (Studienteil 4) Patientinnen und Patienten.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird für alle Endpunkte bis auf die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) der Studie CA208-067 das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für spezifische UE-Endpunkte – somit auch zu immunvermittelten UEs – liegen keine verwertbaren Daten vor.

Die Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038 zu den Endpunkten Gesamtüberleben sowie den Endpunkten zu Nebenwirkungen werden metaanalytisch zusammengefasst und die Resultate der Metaanalyse zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die in der Metaanalyse untersuchten Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die nur in der Studie CA208-067 erhobenen Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird die Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu den Studien CA209-067 (Datenschnitt zu 48 Monate) und Studie CA209-038 (Studienteile 3 und 4) herangezogen. In der Metaanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich somit 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 Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core-30 [QLQ-C30])

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLC-C30, liegen nur Daten zur Studie CA209-067 vor. Es zeigt sich für die Skalen **Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung** und **Diarrhö** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist für diese Symptomendpunkte somit nicht belegt.

Für die Skala **Obstipation** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Das Ausmaß ist dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Obstipation kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (gemessen anhand der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuellen Analogskala [VAS])

Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS liegen nur Daten zur Studie CA209-067 vor. Für diesen Endpunkt wird die Mittelwertdifferenz (MD) aus einem aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen. Es 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 im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen nur Ergebnisse zur Studie CA209-067 vor. Es zeigt sich für die Skalen **globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion** und **soziale Funktion** jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist für diese Skalen somit nicht belegt.

Für die Skala **kognitive Funktion** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen 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 + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich ausschließlich negative Effekte aus den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und BRAF-V600-wt-Tumor ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu 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^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor ^b	Nivolumab oder Pembrolizumab	Hinweis auf 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 fett markiert.</p> <p>b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	Nivolumab oder Pembrolizumab
<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 fett 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 für die relevante Teilpopulation und wählt aus den dargestellten Optionen Nivolumab aus (siehe Abschnitt 2.7.1).

Die Bewertung bezieht sich somit auf den Vergleich der Kombinationstherapie (Nivolumab + Ipilimumab) mit einer Nivolumab-Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor. 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 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien 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 + Ipilimumab (Stand zum 11.04.2018)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 03.04.2018)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 04.04.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 25.06.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-067	ja	ja	nein
CA209-038	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Die Studie CA209-067 ist bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Nivolumab bekannt [3], der pU legt mit dem aktuellen Dossier Daten zu weiteren Datenschnitten der Studie vor.

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

Studie CA209-170

Der pU stellt ergänzend Daten zur Studie CA209-170 dar. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

Die Studie CA209-170 ist eine RCT zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit Hirnmetastasen [4]. Für die vorliegende Fragestellung ist nur die Teilpopulation der nicht

vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor relevant. Da der pU selbst nur finanziell an der Studie beteiligt war, liegen ihm – nach eigenen Angaben – nur die Ergebnisse der Publikation, nicht aber die patientenindividuellen Daten vor. Eine Darstellung der Daten zur relevanten Teilpopulation sei daher nicht möglich. Die vom pU zur Studie CA209-170 dargestellte Gesamtpopulation ist jedoch nicht geeignet, die vorliegende Fragestellung zu beantworten: Die Mehrheit (55 %) der in der Studie CA209-170 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigte eine BRAF-V600-Mutation. Des Weiteren schloss die Studie vorbehandelte Patientinnen und Patienten ein, so waren etwa 23 % der Patientinnen und Patienten bereits mit BRAF- und / oder mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK)-Inhibitoren vorbehandelt. Weitere Vortherapien waren erlaubt, es liegen dazu jedoch keine Angaben vor. Schließlich wurde etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten den jeweiligen Studienarmen nicht randomisiert zugeteilt [4]. Die vom pU dargestellten Daten zur Studie CA209-170 sind daher nicht geeignet, die vorliegende Fragestellung zu beantworten und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – 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 ^a
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 ^b	Nivolumab + Ipilimumab (N = 314) Ipilimumab (N = 315) ^c Nivolumab (N = 316) Davon relevante Teilpopulation ^d : Nivolumab + Ipilimumab (n = 213) Nivolumab (n = 216)	Screening: innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Behandlung: 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Datenschnitt 9 Monate für finale PFS-Analyse: 17.02.2015 ▪ Datenschnitt 18 Monate für Interims Gesamtüberleben-Auswertung: 10.11.2015 ▪ Datenschnitt 28 Monate für finale Gesamtüberleben-Auswertung: 13.09.2016 ▪ Datenschnitt 36 Monate: 24.05.2017 ▪ Datenschnitt 48 Monate für Gesamtüberleben: 08.05.2018 	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Symptome, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-038	RCT ^c , offen, parallel	nicht vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche (≥ 16 Jahre) und Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, Stadium III oder IV gemäß AJCC, ECOG-Status 0 oder 1 und bekanntem BRAF-Mutationsstatus ^b , nur für Studienteil 4: asymptomatische Hirnmetastasen	Studienteil 3: Nivolumab + Ipilimumab (N = 26) Nivolumab (N = 12) Davon relevante Teilpopulation ^d : Nivolumab + Ipilimumab (n = 13) ^f Nivolumab (n = 7) ^f Studienteil 4: Nivolumab + Ipilimumab (N = 11) Nivolumab (N = 11) Davon relevante Teilpopulation ^d : Nivolumab + Ipilimumab (n = 3) ^f Nivolumab (n = 7) ^f	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Progression (bzw. nach der Progression solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte) oder Unverträglichkeit, maximal 2 Jahre optionale Extensionsphase nach 2 Jahren Therapie Nachbeobachtung: bis zum Tod, oder Abbruch der Studienteilnahme (maximal bis zu 2 Jahren von der ersten Einnahme der Studienmedikation)	Zentren in Niederlande, Spanien, USA 06/2012–laufend (finale Analyse zum PFS 08.11.2017)	primär: Erfassung von Biomarkern sekundär: Gesamtüberleben, UEs
<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. b: Test des BRAF-Mutationsstatus erfolgte entsprechend den lokalen Standards der einzelnen Studienzentren c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. d: Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor nach IVRS e: Gilt nur für die relevanten Studienteile 3 und 4. Studienteile 1 und 2 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sie nicht randomisiert sind und keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichsarm aufweisen. f: Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation („all-treated“-Population) erhalten haben (siehe Abschnitt 2.3.2)</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; UEs: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
CA209-067	<p>Zyklen 1 und 2 (Zyklus à 6 Wochen):</p> <p>Nivolumab 1 mg/kg KG i. v. + Ipilimumab 3 mg/kg KG i. v., alle 3 Wochen für 4 Dosen + Nivolumab-Placebo in Woche 3 und 5 eines Zyklus</p> <p>ab Zyklus 3:</p> <p>Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen</p>	<p>Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen + Ipilimumab-Placebo in Wochen 1 und 4 sowie Nivolumab-Placebo in Wochen 3 und 5 eines Zyklus</p> <p>Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen</p>	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Vorbehandlung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) musste mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Radiotherapie oder Operation, falls eine Progression aufgetreten war und die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus fortgesetzt wurde <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva (außer zur Behandlung eines UEs) ▪ systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent (außer zur Behandlung eines UE); Kortikosteroide mit minimaler systemischer Absorption waren erlaubt ▪ andere antineoplastische Therapie
	keine Dosisänderung erlaubt für Nivolumab, Ipilimumab und Placebo		
CA209-038	<p>Zyklen 1 und 2 (Zyklus à 6 Wochen)</p> <p>Nivolumab 1 mg/kg KG i. v. + Ipilimumab 3 mg/kg KG i. v., alle 3 Wochen für 4 Dosen</p> <p>ab Zyklus 3:</p> <p>Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen</p>	<p>Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen</p> <p>Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen</p>	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht mehr als 3 vorangegangene Therapien für die Behandlung des metastasierten Melanoms ▪ keine Vorbehandlung mit Therapien basierend auf Inhibition koregulatorischer T-Zellproteine ▪ alle anderen Therapien (auch antineoplastische) mussten mindestens 5 Halbwertszeiten oder 4 Wochen vor erster Studiendosis abgeschlossen sein <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Radiotherapie oder lokale Operation der symptomatischen Läsionen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapien ▪ systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent (außer zur Behandlung eines UE) ▪ immunmodulatorische Therapien ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren
	keine Dosisänderung erlaubt für Nivolumab und Ipilimumab		
i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Beschreibung des Studiendesigns

Studie CA209-067

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 3-armige 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-Mutationsstatus und gutem Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1). Somit liegen keine Daten für Patientinnen und 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 (positiv vs. negativ, nicht bestimmbar), BRAF-V600-Mutationsstatus sowie Metastasierungsgrad (M0, M1a, M1b vs. M1c).

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden relevanten Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema. In der 12-wöchigen Induktionsphase erhielten Patientinnen und Patienten in der Interventions-Gruppe der Studie alle 3 Wochen 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (intravenös [i. v.] über 60 Minuten) in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab (i. v. über 90 Minuten). Die Vergleichsgruppe erhielt alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i. v. über 60 Minuten). In der Erhaltungsphase erhielten beide Gruppen alle 2 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab (i. v. über 60 Minuten). In der Studie waren keine Dosisänderungen erlaubt. Verbotene Begleitmedikation waren Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide sowie andere antineoplastische Therapien.

Das verwendete Dosierungsschema der Nivolumab-Monotherapie der Studie CA209-067 weicht – sowohl im gesamten Verlauf des Nivolumab-Arms als auch während der Erhaltungsphase im Nivolumab + Ipilimumab-Arm – von der in der aktuellen Version der Fachinformation vorgesehene Dosierung ab. Die aktuelle Fassung der Fachinformation sieht für die Nivolumab-Monotherapie und für die Monotherapie in der Erhaltungsphase bei Kombination mit Ipilimumab eine vom Körpergewicht unabhängige Gabe von 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen vor [5,6]. Weiterhin gibt die aktuelle Version der Fachinformation eine von 60 auf 30 Minuten verringerte Infusionszeit sowohl für die Induktionsphase als auch für die Nivolumab-Dosis von 240 mg in der Erhaltungsphase an.

Der pU hat diese Veränderungen beantragt, um nach eigenen Angaben die Praktikabilität zu verbessern und Dosierungsfehler zu vermeiden. Der Antrag des Herstellers basiert vorwiegend auf Modellierungen pharmakokinetischer und klinischer Daten zu ausgesuchten Endpunkten [7]. Laut Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sind die 2 Dosierungsschemata (nicht abhängig bzw. abhängig vom Körpergewicht) mit Hinblick auf

Wirksamkeit und Sicherheit in der vorliegenden Indikation vergleichbar. Da keine direkt vergleichenden Daten zwischen altem und neuem Dosierungsschema hinsichtlich der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte vorliegen, ist eine abschließende Einschätzung, inwieweit das neue Dosierungsschema die relativen Effekte zu patientenrelevanten Endpunkten beeinflussen, nicht möglich. Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird jedoch davon ausgegangen, dass die Abweichung im Dosierungsschema von Nivolumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

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 Patientinnen und 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 zum Datenschnitt nach 48 Monaten 28 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor eine systemische Folgetherapie. Für diese Patientinnen und Patienten waren Pembrolizumab (9 %) und Dacarbazin (9 %) die häufigsten Folgetherapien. Im Nivolumab Nivolumab-Arm erhielten 42 % der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei Ipilimumab (30 %) und Dacarbazin (13 %) die häufigsten Folgetherapien darstellten.

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

Der pU legt mit dem aktuellen Dossier für die Studie CA209-067 Ergebnisse für 2 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 36 Monate: 24.05.2017
- Datenschnitt 48 Monate: 08.05.2018 für Gesamtüberleben

Beide Datenschnitte wurden auf Anforderung der EMA erstellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für den Endpunkt Gesamtüberleben analog zum Vorgehen des pU auf den Ergebnissen des aktuellsten Datenschnitts (05.08.2018). Für alle anderen Endpunkte werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 24.05.2017 herangezogen.

Studie CA209-038

Die Studie CA209-038 ist eine offene, aktiv kontrollierte, Phase-I-Studie, die verschiedene Dosierungsschemata von Nivolumab, unter anderem in Kombination mit Ipilimumab in 4 unterschiedlichen Studienteilen untersucht. Ziel der Studie ist es, die Pharmakodynamik der

Behandlung auf verschiedene Biomarker zu erfassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die randomisierten Studienteile 3 und 4 relevant, in denen jeweils die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen wird. Studienteile 1 und 2 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sie nicht randomisiert sind und keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichsarm aufweisen. Zu der Studie CA209-038 liegen nur Zusatzanalysen zu den Teilen 3 und 4 vor, ein Studienbericht liegt nicht vor.

In die Studie CA209-038 wurden Patientinnen und Patienten (≥ 16 Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, mit bekanntem BRAF-V600-Status sowie einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen. Somit liegen keine Daten für Patienten mit einem ECOG > 1 vor.

Eingeschlossene Patientinnen und Patienten für die relevanten Studienteile 3 und 4 durften keine Vortherapie, die auf Inhibition koregulatorischer T-Zellproteine (z. B. anti-PD-1-Antikörpertherapien) basieren, erhalten haben. Andere Vortherapien – maximal 3 – waren jedoch erlaubt. Patientinnen und Patienten in Teil 4 mussten mindestens 1 asymptomatische Hirnmetastase aufweisen.

Insgesamt wurden für Teil 3 der Studie 26 Patientinnen und Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 12 in den Nivolumab-Arm im Verhältnis 2:1 randomisiert. Für Teil 4 der Studie wurden insgesamt jeweils 11 Patientinnen und Patienten in den Kombinations- bzw. dem Nivolumab-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten ist in Tabelle 7 aufgeführt und entspricht im Wesentlichen der zur Studie CA209-067. Auch in der Studie CA209-038 wird Nivolumab abhängig vom Körpergewicht dosiert, allerdings wurde die Infusionszeit für Nivolumab und Ipilimumab mit dem 5. Amendment des Studienprotokolls vom 24.06.2014 auf 30 Minuten verkürzt. Auch für den in dieser Studie untersuchten Vergleich wird davon ausgegangen, dass die von der aktuellen Fachinformation abweichende Dosierung von Nivolumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat. Verbotene Begleitmedikation waren systemische Kortikosteroide, immunmodulatorische sowie andere antineoplastische Therapien.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte bis zur Progression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten. Nach Ermessen des Prüfarztes war eine Weiterbehandlung nach Progress möglich. Bezüglich einer Folgetherapie nach Progression gab es keine Einschränkungen. Im Nivolumab + Ipilimumab-Arm erhielten in Studienteil 3 5 von 13 (38 %) der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei Nivolumab mit 23 % die häufigste Folgetherapie darstellte. In Studienteil 4 erhielt in diesem Arm kein Patient eine Folgetherapie. In den Nivolumab-Armen beider Studienteile erhielten je 3 von 7 (43 %) Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-

wt-Tumor eine systemische Folgetherapie, wobei in beiden Studienteilen Ipilimumab (43 % [Teil3] bzw. 29 % [Teil 4]) die häufigste Folgetherapie darstellte.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Erfassung verschiedener Biomarker. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen. Endpunkte zur Symptomatik oder gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Die vorliegende Bewertung basiert auf der geplanten finalen Analyse zum PFS zum Datenschnitt vom 08.11.2017.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ist jeweils die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor der Studien CA209-067 und CA209-038 relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Der pU präsentiert für beide Studien jeweils Auswertungen zur Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor. Während die Studie CA209-067 nur therapienaive Patientinnen und Patienten einschloss, umfasst die Studie CA209-038 neben therapienaiven auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Allerdings macht der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Vortherapie in beiden relevanten Studienteilen der Studie CA209-038 jeweils < 20 % der relevanten Teilpopulation aus. Des Weiteren präsentiert der pU für die Studie CA209-038 nur Daten zur Population der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation („all-treated“-Population) erhalten haben. Der Unterschied der Intention-to-treat(ITT)-Population zur „all-treated“-Population macht bezogen auf die Gesamtpopulation pro Studienarm jeweils 1 Patientin bzw. Patienten aus. Insgesamt wird die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie CA209-038 als hinreichende Annäherung an die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation herangezogen.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene relevante Teilpopulation umfasst in der Studie CA209-067 im Nivolumab + Ipilimumab-Arm N = 213 und im Nivolumab-Arm N = 216 Patientinnen und Patienten. Die relevante Teilpopulation der Studie CA209-038 umfasst N = 13 (Studienteil 3) und N = 3 (Studienteil 4) bzw. N = 7 (Studienteil 3) und N = 7 (Studienteil 4) Patientinnen und Patienten.

Geplante Nachbeobachtungsdauer

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:
Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CA209-067	
Mortalität	
Gesamtüberleben	Bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie ^a
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptome) ^b	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) ^c	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 ^d
CA209-038	
Mortalität	
Gesamtüberleben	Bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie ^e
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht untersucht
Nebenwirkungen	1. Nachbeobachtungsvisite: 40–60 Tage nach Therapieabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 101–120 Tage nach Therapieabbruch
<p>a: Die Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben kann bis 5 Jahre nach der 1. Analyse zum Gesamtüberleben erfolgen. Die Studie wird nach der finalen Überlebensanalyse beendet.</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 die 2. Nachbeobachtungsvisite hinaus dokumentiert.</p> <p>e: Nachbeobachtung maximal bis zu 2 Jahren nach der 1. Einnahme der Studienmedikation, im Anschluss Übergang in optionale Extensionsphase möglich</p> <p>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>	

In beiden Studien erfolgte die geplante Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie. Beide Studien befinden sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase, die für die Studie CA209-067 maximal bis zu 5 Jahre nach der finalen Analyse zum Gesamtüberleben andauern kann (März 2019). Voraussichtliches Ende der Studie CA209-038 ist Dezember 2018.

In der Studie CA209-067 erfolgte 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 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.

In der Studie CA209-038 wurden keine Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Nachbeobachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen erfolgte ebenfalls in 2 Nachbeobachtungsvisiten. Die 1. Nachbeobachtungsvisite war geplant für 40 bis 60 Tage, die 2. Nachbeobachtungsvisite für 101 bis 120 Tage nach Abbruch der Therapie.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zum EORTC QLQ-C30 (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) in Studie CA209-067 und zu den Nebenwirkungen in beiden Studien sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 2 Nachbeobachtungsvisiten) 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.

Patientencharakteristika

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

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

Studie Charakteristika Kategorie	Studie CA209-067		Studie CA209-038 Teil 3		Studie CA209-038 Teil 4	
	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab
	N = 213	N = 216	N = 13	N = 7	N = 3	N = 7
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (14)	62 (13)	61 (13)	55 (15)	60 (7)	64 (9)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	35 / 65	23 / 77	29 / 71	0 / 100	57 / 43
Ethnie, n (%)						
weiß	211 (99,1)	210 (97,2)	13 (100)	7 (100)	3 (100)	7 (100)
andere	2 (0,9)	6 (2,8) ^a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Metastasierung zu Studienbeginn, n (%)						
M0	7 (3,3)	17 (7,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
M1a	22 (10,3)	21 (9,7)	3 (23,1)	3 (42,9)	0 (0)	0 (0)
M1b	57 (26,8)	51 (23,6)	5 (38,5)	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)
M1c	127 (59,6)	127 (58,8)	3 (23,1) ^a	1 (14,3) ^a	3 (100) ^a	7 (100) ^a
mit Hirnmetastasen	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)	3 (100)	7 (100)
ohne Hirnmetastasen	k. A.	k. A.	3 (23,1)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)
nicht berichtet	0 (0) ^a	0 (0) ^a	2 (15,4)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)
PD-L1-Status ^b , n (%)						
< 5 %	144 (67,6)	140 (64,8)	9 (69,2)	5 (71,4)	0 (0)	2 (28,6)
≥ 5 %	44 (20,7)	60 (27,8)	3 (23,1)	1 (14,3)	1 (33,3)	1 (14,3)
nicht berichtet / unbekannt	25 (11,7) ^a	16 (7,4) ^a	1 (7,7) ^a	1 (14,3)	2 (66,7)	4 (57,1)
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn, n (%)						
≤ ULN	130 (61,0)	132 (61,1)	10 (76,9)	7 (100)	3 (100)	6 (85,7)
> ULN	82 (38,5)	79 (36,6)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)
nicht berichtet	1 (0,5)	5 (2,3)	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^a

(Fortsetzung)

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

Studie Charakteristika Kategorie	Studie CA209-067		Studie CA209-038 Teil 3		Studie CA209-038 Teil 4	
	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab
Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte, n (%)						
ja	9 (4,2)	6 (2,8)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	7 (100)
nein	204 (95,8)	210 (97,2)	11 (84,6)	6 (85,7)	0 (0)	0 (0)
nicht berichtet	0 (0) ^a	0 (0) ^a	2 (15,4)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)
ECOG Performance Status, n (%)						
0	151 (70,9)	154 (71,3)	12 (92,3)	5 (71,4)	3 (100)	6 (85,7)
1	61 (28,6)	61 (28,2)	1 (7,7)	2 (28,6)	0 (0)	1 (14,3)
2	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
nicht berichtet	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)						
III	10 (4,7)	21 (9,7)	2 (15,4)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)
IV	203 (95,3)	195 (90,3)	11 (84,6)	6 (85,7)	3 (100)	7 (100)
Therapieabbruch, n (%)	205 (96,7) ^c	191 (88,8) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	113 (53,3) ^c	122 (56,7) ^c	k. A. ^d	k. A. ^d	k. A. ^d	k. A. ^d
a: eigene Berechnung						
b: Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen in Biopsie						
c: Zum 48-Monats-Datenschnitt, für den 36-Monats-Datenschnitt liegen keine Angaben vor.						
d: Keine Daten für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor. In der Gesamtpopulation hat in jedem Arm jeweils 1 Patient die Studie abgebrochen.						
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 randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: oberer Normalwert; vs.: versus; w: weiblich						

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation sind zwischen den Armen innerhalb der jeweiligen Studien hinreichend ausgewogen. Es zeigen sich einige Ungleichgewichte innerhalb und zwischen den beiden Studienteilen der Studie CA209-038. Für beide Studien war die Mehrheit der Patientinnen und Patienten männlich, im Mittel etwa 61 Jahre alt und hauptsächlich kaukasischer Abstammung. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, zeigte eine Erkrankung im AJCC-Stadium IV und einen ECOG-PS von 0. Zwischen den Studien zeigen sich Ungleichgewichte beispielsweise hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen und des Grades der Metastasierung: während in Studie CA209-067 ca. 60 % der Patientinnen und Patienten viszerale Metastasen aufwiesen (M1c), waren es im Teil 3 der Studie CA209-038 nur ca. 20 % (niemand mit Hirnmetastasen) und im Teil 4 100 % (alle mit Hirnmetastasen).

Angaben zum Therapie- bzw. Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nur für die Studie CA209-067 vor. Dabei brachen mehr Patientinnen und Patienten im Nivolumab + Ipilimumab- als im Monotherapie-Arm die Therapie ab. Hauptgründe für einen Therapieabbruch waren Nebenwirkungen im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und Krankheitsprogression im Nivolumab-Arm (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Behandlungsdauer bzw. Beobachtungsdauer

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab
CA209-067	N = 213	N = 216
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	2,78 [0,0; 44,5] ^a	7,85 [0,0; 44,1] ^a
Mittelwert (SD)	9,78 (12,80) ^a	14,92 (14,77) ^a
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	36,67 [0,1; 45,6]	32,28 [0,0; 44,8]
Mittelwert (SD)	26,14 (15,94)	25,81 (15,70)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	2,78 [0,0; 55,7] ^a	7,85 [0,0; 56,4] ^a
Mittelwert (SD)	10,33 (14,25) ^a	16,48 (17,67) ^a
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	37,36 [0,1; 56,4]	32,85 [0,0; 56,4]
Mittelwert (SD)	31,42 (20,86)	30,72 (20,47)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
CA209-038 Teil 3	N = 13	N = 7
Datenschnitt vom 08.11.2017		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	7,82 [1,3; 26,9]	3,22 [1,3; 20,2]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	20,99 [7,3; 29,4]	19,81 [1,4; 28,1]
Mittelwert (SD)	21,07 (6,47)	16,31 (10,93)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben	nicht erhoben
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab
CA209-038 Teil 4	N = 3	N = 7
Datenschnitt vom 08.11.2017		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	24,31 [6,0; 24,6]	5,95 [0,5; 31,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	24,15 [23,9; 28,1]	14,42 [2,2; 30,9]
Mittelwert (SD)	25,37 (2,36)	15,93 (12,48)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben	nicht erhoben
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Die Angaben beziehen sich auf die Population der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation entsprechend ihrer randomisierten Zuteilung erhalten haben: Nivolumab + Ipilimumab N = 212 und Nivolumab N = 215. Für den 36-Monats-Datenschnitt ist allerdings angegeben, dass 213 (Nivolumab + Ipilimumab) und 216 (Nivolumab) Patienten und Patientinnen mindestens eine Dosis der Studienmedikation wie randomisiert erhalten haben.		
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 randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die medianen Beobachtungsdauern zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CA209-067 sind zu beiden Datenschnitten zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer ist hingegen im Nivolumab-Arm fast 3-mal so lang wie die im Nivolumab + Ipilimumab-Arm.

In der Studie CA209-038 ist die mediane Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben im Studienteil 3 vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen, während im Studienteil 4 die Patientinnen und Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm etwa 10 Monate länger beobachtet wurden als im Nivolumab-Arm der Studie. Im Hinblick auf die mediane Behandlungsdauer zeigen beide Studienteile starke Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Teilen wurden Patientinnen und Patienten im Kombinations-Arm etwa 5 Monate (Studienteil 3) bzw. 18 Monate (Studienteil 4) länger behandelt als im jeweiligen Nivolumab-Arm der Studie.

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).

Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patientinnen und 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
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CA209-067	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
CA209-038	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a: Nach Progression und Therapieabbruch wurden im Nivolumab + Ipilimumab-Arm ca. 30 % und im Nivolumab-Arm ca. 55 % der Patienten in der relevanten Teilpopulation 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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign der Studie CA209-038 ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

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 EORTC QLQ-C30
 - Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) 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 vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	SUEs ^c	Schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Spezifische UEs
CA209-067								
36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d
48-Monats-Datenschnitt 05.08.2018	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein ^d
CA209-038 (Teil 3 und 4)								
Datenschnitt 08.11.2017	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein ^d
<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 UEs: 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 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor:

Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^{a)})	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^{b)})	SUEs ^c	Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Spezifische UEs
CA209-067	N	N	H ^{d, e}	H ^{d, e, f}	H ^{d, e}	H ^g	H ^g	N	^h
CA209-038	N	H ⁱ	^j	^j	^j	H ^{g, i}	H ^g	H ^e	^h

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 als Ereignis und mit 100 Tage Nachbeobachtung nach Behandlungsende (Abbruch wegen UEs: 30 Tage Nachbeobachtung).
d: keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: der Rücklauf von Fragebogen 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: fehlende Verblindung (Studie CA209-038) bzw. Entblindung im Studienverlauf (Studie CA209-067)
f: keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: hoher Anteil an Patienten, bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
g: potenziell informative Zensurierung
h: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)
i: Randomisierungsbruch (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2)
j: Endpunkt wurde nicht erhoben

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

Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs für alle Endpunkte der Studie CA209-067 das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie CA209-067 ist dies durch die starke – sich zwischen den Armen unterscheidenden – Abnahme im Fragebogenrücklauf begründet. Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erhebungen zu den Nachbeobachtungszeitpunkten nicht mehr verblindet erfolgten. Beim Endpunkt Gesundheitszustand führen zudem hohe und sich zwischen den Behandlungsgruppen stark unterscheidende Anteile an in der Auswertung nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten bereits zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) wird wegen potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft.

Für die Studie CA209-038 wird für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies liegt für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUEs darin begründet, dass der pU bei der Zusammenlegung der Studienteile 3 und 4 das Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Der Endpunkt SUEs hat zudem – wie auch der Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) – durch das Vorliegen potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial wegen der fehlenden Verblindung der Studie hoch.

Für spezifische UE-Endpunkte – somit auch zu immunvermittelten UEs – liegen für beide Studien keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Diese Einschätzung stimmt teilweise mit der des pU überein. Der pU leitet jedoch abweichend von der vorliegenden Bewertung für die Endpunkte zur Kategorie Nebenwirkungen der Studie CA209-067 sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie CA209-038 jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ab.

Aussagesicherheit

Der pU fasst die Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038 zu den Endpunkten Gesamtüberleben sowie den Endpunkten zu Nebenwirkungen in einer Metaanalyse zusammen und zieht die Resultate der Metaanalyse zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Diesem Vorgehen wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die in der Metaanalyse untersuchten Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die Studie CA209-038 kann angesichts des hohen Verzerrungspotenzials aller Ergebnisse und dem mit maximal etwa 6 % zu geringem Gewicht nicht als die für einen Beleg notwendige Bestätigung (Replikation) eines statistisch signifikanten Ergebnisses eines Endpunkts hoher qualitativer Ergebnissicherheit verwendet werden [8]. Für die nur in der Studie CA208-067 erhobenen Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit Nivolumab bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-wt-Tumor zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nivolumab + Ipilimumab		Nivolumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
CA209-067 48-Monats-DS	213	42,15 [27,60; n. b.] 107 (50,2)	216	33,28 [23,43; n. b.] 121 (56,0)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,353 ^a
CA209-038					
Teil 3	13	n. e. [15,90; n. b.] 5 (38,5)	7	22,67 [2,53; n. b.] 3 (42,9)	0,71 [0,17; 2,98]; 0,639 ^b
Teil 4	3	n. e. 0 (0)	7	n. e. [2,17; n. b.] 3 (42,9)	n. b.
Gesamt					0,86 [0,67; 1,11]; k. A. ^c
CA209-067 36-Monats-DS (ergänzend dargestellt)	213	39,06 [27,60; n. b.] 104 (48,8)	216	34,37 [23,46; n. b.] 115 (53,2)	0,90 [0,69; 1,18]; 0,442 ^a
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d 36-Monats-DS					
Fatigue					
CA209-067	213	25,7 [18,3; n. b.] 85 (39,9)	216	23,8 [11,2; 36,7] 101 (46,8)	1,02 [0,77; 1,37]; 0,880 ^e
CA209-038				Endpunkt nicht erhoben	
Übelkeit und Erbrechen					
CA209-067	213	44,2 [44,2; n. b.] 34 (16,0)	216	n. e. 33 (15,3)	1,15 [0,71; 1,86]; 0,561 ^e
CA209-038				Endpunkt nicht erhoben	
Schmerz					
CA209-067	213	39,5 [27,1; n. b.] 68 (31,9)	216	38,7 [35,6; n. e.] 64 (29,6)	1,30 [0,92; 1,83]; 0,137 ^e
CA209-038				Endpunkt nicht erhoben	
Dyspnoe					
CA209-067	213	40,4 [38,3; n. b.] 51 (23,9)	216	n. e. 40 (18,5)	1,44 [0,95; 2,18]; 0,084 ^e
CA209-038				Endpunkt nicht erhoben	

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nivolumab + Ipilimumab		Nivolumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schlaflosigkeit					
CA209-067	213	n. e. [40,6; n. b.] 40 (18,8)	216	n. e. 46 (21,3)	1,04 [0,68; 1,58]; 0,872 ^e
CA209-038					Endpunkt nicht erhoben
Appetitminderung					
CA209-067	213	44,2 [40,6; n. b.] 45 (21,1)	216	n. e. 47 (21,8)	1,06 [0,70; 1,60]; 0,780 ^e
CA209-038					Endpunkt nicht erhoben
Obstipation					
CA209-067	213	n. e. 34 (16,0)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 21 (9,7)	1,82 [1,06; 3,14]; 0,031 ^e
CA209-038					Endpunkt nicht erhoben
Diarrhö					
CA209-067	213	n. e. 27 (12,7)	216	45,1 [n. b.; n. b.] 20 (9,3)	1,54 [0,86; 2,75]; 0,144 ^e
CA209-038					Endpunkt nicht erhoben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) ^d 36-Monats-DS					
globaler Gesundheitsstatus					
CA209-067	213	40,6 [29,2; n. b.] 72 (33,8)	216	38,7 [36,7; n. b.] 71 (32,9)	1,26 [0,91; 1,76]; 0,165 ^e
CA209-038					Endpunkt nicht erhoben
körperliche Funktion					
CA209-067	213	44,2 [28,1; n. b.] 70 (32,9)	216	n. e. [37,8; n. b.] 66 (30,6)	1,26 [0,90; 1,77]; 0,178 ^e
CA209-038					Endpunkt nicht erhoben
Rollenfunktion					
CA209-067	213	36,6 [17,5; n. b.] 79 (37,1)	216	38,7 [28,0; n. b.] 83 (38,4)	1,15 [0,84; 1,56]; 0,380 ^e
CA209-038					Endpunkt nicht erhoben

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nivolumab + Ipilimumab		Nivolumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
emotionale Funktion					
CA209-067	213	44,2 [44,2; n. b.]; 38 (17,8)	216	n. e. 32 (14,8)	1,43 [0,89; 2,31]; 0,141 ^e
CA209-038	Endpunkt nicht erhoben				
kognitive Funktion					
CA209-067	213	42,8 [33,6; n. b.]; 63 (29,6)	216	n. e. 50 (23,1)	1,48 [1,02; 2,15]; 0,039 ^e
CA209-038	Endpunkt nicht erhoben				
soziale Funktion					
CA209-067	213	40,6 [25,4; n. e.]; 71 (33,3)	216	n. e. [39,0; n. b.] 60 (27,8)	1,38 [0,98; 1,95]; 0,065 ^e
CA209-038	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^f					
CA209-067 36-Monats-DS	212	0,23 [0,16; 0,30] 210 (99,1)	215	0,36 [0,26; 0,46] 212 (98,6)	–
CA209-038					
Teil 3	13	0,46 [0,13; 0,72] 13 (100)	7	0,49 [0,03; 0,95] 7 (100)	–
Teil 4	3	0,26 (0,07; 0,26) 3 (100)	7	0,07 (0,03; 0,49) 7 (100)	–
SUEs ^f					
CA209-067 36-Monats-DS	212	2,10 [1,74; 2,60] 159 (75,0)	215	21,52 [16,76; 36,83]; 93 (43,3)	2,88 [2,22; 3,75]; < 0,001 ^a
CA209-038					
Teil 3	13	1,91 [0,79; n. b.]; 9 (69,2)	7	n. e. 0 (0)	n. b.
Teil 4	3	2,04 [0,26; n. b.] 2 (66,7)	7	14,26 [0,23; n. b.] 3 (42,9)	2,73 [0,38; 19,74]; 0,299 ^b
Gesamt					2,95 [2,28; 3,81]; k. A. ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nivolumab + Ipilimumab		Nivolumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) ^f					
CA209-067 36-Monats-DS	212	2,00 [1,64; 2,53] 169 (79,7)	215	10,61 [7,43; 17,94] 125 (58,1)	2,32 [1,83; 2,94]; < 0,001 ^a
CA209-038					
Teil 3	13	2,10 [0,76; 7,89] 10 (76,9)	7	n. e. [2,30; n. b.] 2 (28,6)	3,70 [0,81; 16,93]; 0,071 ^b
Teil 4	3	1,81 [0,26; 5,06] 3 (100)	7	14,32 [0,23; 28,29] 5 (71,4)	4,20 [0,69; 25,46]; 0,090 ^b
Gesamt					2,37 [1,88; 2,99]; k. A. ^c
Abbruch wegen UEs ^g					
CA209-067 36-Monats-DS	212	15,05 [7,06; 34,53] 97 (45,8)	215	n. e. 31 (14,4)	4,17 [2,78; 6,27]; < 0,001 ^b
CA209-038					
Teil 3	13	n. e. [1,84; n. b.] 6 (46,2)	7	n. e. [16,10; n. b.] 1 (14,3)	3,58 [0,43; 30,01]; 0,209 ^b
Teil 4	3	n. e. [5,06; n. b.] 1 (33,3)	7	n. e. [2,83; n. b.] 1 (14,3)	1,49 [0,09; 23,94]; 0,777 ^b
Gesamt					4,12 [2,78; 6,10]; k. A. ^{c, g}
Immunvermittelte UEs			keine verwertbaren Daten ^h		
a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach PD-L1- und Metastasierungsstatus; p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1- und Metastasierungsstatus					
b: HR und KI: Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
c: Metaanalyse mit zufälligen Effekten, vermutlich nach DerSimonian und Laird (siehe Abschnitt 2.7.2.2). In die Metaanalyse geht ein gemeinsamer Effekt für die beiden Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038 ein, berechnet anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells.					
d: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um 10 Punkte. Die Analyse berücksichtigt alle Patientinnen und Patienten, die um die klinisch relevante MID verschlechtert bleiben oder über die nach der Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Nur diejenigen Patientinnen und Patienten, die sich wieder in den klinisch irrelevanten Bereich verbessern, werden nicht gezählt und zensiert.					
e: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Baselinewert als Kovariate					
f: Erhebung erfolgte bis 100 Tage nach Behandlungsende (bei Therapieabbruch wegen UEs bis 30 Tage nach Behandlungsende) und ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen.					
g: In die Metaanalyse bezieht der pU für die Studie CA209-038 Daten aus einem Zeitraum bis zu 100 Tagen nach Behandlungsende ein, während für die Studie CA209-067 Daten von bis zu 30 Tagen nach Behandlungsende verwendet wurden.					
h: keine patientenrelevante Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)					

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (Fortsetzung)

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; DS: Datenschnitt; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab

Endpunktkategorie Studie	Nivolumab + Ipilimumab			Nivolumab			Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 151 MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 151 MW ^b (SD)	
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D) ^c 36-Monats-DS							
CA209-067	161	73,2 (19,7)	-4,6 (1,2)	189	75,1 (18,9)	-0,8 (1,1)	-3,7 [-6,6; -0,8]; 0,012 Hedges' g: -0,27 [-0,48; -0,06]
CA209-038	Endpunkt nicht erhoben						
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Effekt, KI und p-Wert: MMRM. Daten bis zu Woche 151 gingen ins Modell ein. c: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung 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; DS: Datenschnitt; 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>							

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird die Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu den Studien CA209-067 (Datenschnitt zu 48 Monate) und Studie CA209-038 (Studienteile 3 und 4) herangezogen. In der Metaanalyse zeigt sich unter Verwendung des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich somit 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 basierend auf seinen Auswertungen der Gesamtpopulation und unter Verwendung des 85 %-KI einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab ableitet.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, liegen nur Daten zur Studie CA209-067 vor. Es zeigt sich für die Skalen **Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung** und **Diarrhö** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist für diese Symptomendpunkte somit nicht belegt.

Für die Skala **Obstipation** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Das Ausmaß ist dabei nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.5). Daraus ergibt sich für den Endpunkt Obstipation kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der zur Ableitung eines Zusatznutzens für die Symptomskalen die Mittelwertdifferenzen (MD) aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) heranzieht und daraus ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS liegen nur Daten zur Studie CA209-067 vor. Für diesen Endpunkt wird die MD aus einem MMRM herangezogen. Es 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 im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen nur Ergebnisse zur Studie CA209-067 vor. Es zeigt sich für die Skalen **globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion** und **soziale Funktion** jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab, ein Zusatznutzen ist für diese Skalen somit nicht belegt.

Für die Skala **kognitive Funktion** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

Dies weicht von Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte primär die MMRM-Analysen betrachtet und basierend darauf für keinen der Endpunkte einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs liegen für beide Studien CA209-038 und CA209-067 Ereigniszeitanalysen vor, die metaanalytisch zusammengefasst werden. Es werden jeweils die Auswertungen ohne Ereignisse, die auf einer Progression der Grunderkrankung beruhen, herangezogen.

SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab. Daraus ergibt sich für jeden dieser Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende in der Studie CA209-067 präspezifizierte Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Altersgruppe (< 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Metastasierung zu Studienbeginn (M0, M1a, M1b / M1c)
- Ethnie (weiß / afroamerikanisch / asiatisch / andere)
- Hirnmetastasen (ja / nein)
- Serumspiegel LDH (≤ ULN / > ULN)
- 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.

Der pU legt nur Subgruppenergebnisse zur Studie CA209-067 vor. Zur Studie CA209-038 sind gemäß Studienprotokoll keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Der pU gibt an, aufgrund der geringen Patientenzahlen auch keine Post-hoc-Subgruppenergebnisse zu dieser Studie zu präsentieren. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da mehrere Studien vorliegen, hätte der pU die Daten der beiden Studien aggregieren können. Es besteht daher kein Grund, die Studie CA209-038 aufgrund geringer Patientenzahlen nicht in die Subgruppenanalyse einzubeziehen.

Die von Patientinnen und Patienten berichtete EQ-5D VAS der Studie CA209-067 ist für einige Subgruppenmerkmale für die Nutzenbewertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Zudem können sich die verzerrenden Gründe aller von Patientinnen und Patienten berichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) der Studie CA209-067 so zwischen den Subgruppen unterscheiden, dass allein dadurch aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Insgesamt wird deshalb auf eine Darstellung der Subgruppenergebnisse zu diesen Endpunkten verzichtet.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse der Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab zu Nivolumab zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067 (Datenschnitt 24.05.2017)

Endpunkt Merkmal	Nivolumab + Ipilimumab		Nivolumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^b
Nebenwirkungen						
Abbruch wegen UEs ^c						
Metastasierungsgrad						
M0, M1a, M1b	86	9,92 [3,71; 35,48] 45 (52,3)	89	n. e. 9 (10,1)	7,64 [3,72; 15,67]	< 0,001
M1c	126	29,96 [11,04; n. b.] 52 (41,3)	126	n. e. [34,43; n. b.] 22 (17,5)	2,90 [1,76; 4,78]	< 0,001
Gesamt					Interaktion	0,031 ^d
Alter [Jahre]						
< 65	112	9,00 [2,96; n. b.] 54 (48,2)	119	n. e. 8 (6,7)	9,73 [4,63; 20,48]	< 0,001
≥ 65 ^e	100	15,18 [12,65; 34,53] 43 (43,0)	96	n. e. [27,63; n. b.] 23 (24,0)	2,36 [1,42; 3,92]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,004 ^{d, f}
Serum LDH						
≤ ULN	130	23,92 [9,92; 36,37] 61 (46,9)	133	n. e. 13 (9,8)	6,58 [3,61; 11,99]	< 0,001
> ULN	82	5,19 [3,12; n. b.] 36 (43,9)	79	34,43 [14,36; n. b.] 16 (20,3)	2,69 [1,49; 4,86]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,038 ^d
a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert						
b: Log-Rank-Test, unstratifiziert						
c: Erhebung erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende und ohne Erfassung von Ereignissen, die auf Progression der Grunderkrankung beruhen.						
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell, Variablen im Modell: Behandlung, Subgruppenmerkmal, Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal						
e: gemeinsame Betrachtung der Subgruppen ≥ 65 bis < 75 und ≥ 75 Jahre, da bei paarweisem Vergleich keine Interaktion nachweisbar war						
f: bezogen auf ursprüngliche 3 Subgruppen (< 65 Jahre, ≥ 65 bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)						
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: oberer Normalwert; vs.: versus						

Die Ergebnisse zeigen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs Effektmodifikationen durch die Merkmale Metastasierungsgrad, Alter sowie Serumgehalt an LDH.

Die Subgruppenergebnisse zu Metastasierungsstatus, Alter und Serum LDH zeigen alle die gleiche Effektrichtung sowie das gleiche Ausmaß, welches überdies dem der gesamten relevanten Teilpopulation entspricht. Daher werden zur Ableitung des Zusatznutzens zum Endpunkt Abbruch wegen UEs die Ergebnisse der gesamten relevanten Teilpopulation herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.3).

Der pU zieht ebenfalls keine Subgruppenergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens heran, begründet dies jedoch anders. Aus Sicht des pU sind die beobachteten Effektmodifikationen aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse nicht interpretierbar. Insbesondere dann nicht, wenn die Subgruppen nur wenige Patientinnen und Patienten umfassen oder keine medizinisch und (patho-)physiologische Rationale für die Effektmodifikation vorliegen würde.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird 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 [8].

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

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30

Der pU legt im Dossier keine Informationen vor, die zur Einstufung der Schweregradkategorie für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 herangezogen werden können. Der Schweregrad wird daher näherungsweise anhand der in der Studie CA209-067 zur relevanten Teilpopulation beobachteten Anteile an Patientinnen oder Patienten mit schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) zum bevorzugten Begriff (PT)

Obstipation des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) beurteilt. In beiden Behandlungsgruppen machen Patienten und Patientinnen mit schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) nur etwa 2 % der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen zum PT Obstipation aus. Die Schweregradkategorie des Endpunktes Obstipation des EORTC QLQ-C30 wird daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

Der Schweregrad für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird anhand der in den Studien CA209-067 und CA209-038 für die relevante Teilpopulation beobachteten Anteilen an schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) beurteilt. Patientinnen und Patienten mit schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) machen in der Studie CA209-067 etwa 70 % der Patientinnen und Patienten mit Abbrüchen wegen UEs aus. In der Studie CA209-038 (Studienteile 3 und 4) liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) im Nivolumab + Ipilimumab-Arm ebenfalls etwa bei 71 % während im Nivolumab-Arm bei keiner Patientin und keinem Patienten ein schweres UE (CTCAE Grad 3–4) zum Abbruch wegen UEs führte. Insgesamt wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Schweregradkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung zu Woche 151 Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 42,15 vs. 22,67–33,28. HR: 0,86 [0,67; 1,11] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptome (EORTC QLQ-C30) ^c		
Fatigue	Median: 25,7 vs. 23,8 HR: 1,02 [0,77; 1,37] p = 0,880	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 44,2 vs. n. e. HR: 1,15 [0,71; 1,86] p = 0,561	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	Median: 39,5 vs. 38,7 HR: 1,30 [0,92; 1,83] p = 0,137	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 40,4 vs. n. e. HR: 1,44 [0,95; 2,18] p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,68; 1,58] p = 0,872	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitminderung	Median: 44,2 vs. n. e. HR: 1,06 [0,70; 1,60] p = 0,780	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: n. e. vs. 45,1 HR: 1,82 [1,06; 3,14] HR: 0,55 [0,32; 0,94] ^d p = 0,031	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Diarrhö	Median: n. e. vs. 45,1 HR: 1,54 [0,86; 2,75] p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	Änderung: -4,6 vs. -0,8 MD: -3,7 [-6,6; -0,8] p = 0,012 Hedges' g: -0,27 [-0,48; -0,06]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung zu Woche 151 Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 40,6 vs. 38,7 HR: 1,26 [0,91; 1,76] p = 0,165	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 44,2 vs. n. e. HR: 1,26 [0,90; 1,77] p = 0,178	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 36,6 vs. 38,7 HR: 1,15 [0,84; 1,56] p = 0,380	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 44,2 vs. n. e. HR: 1,43 [0,89; 2,31] p = 0,141	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 42,8 vs. n. e. HR: 1,48 [1,02; 2,15] HR: 0,68 [0,47; 0,98] ^d p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
soziale Funktion	Median: 40,6 vs. n. e. HR: 1,38 [0,98; 1,95] p = 0,065	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 1,91–2,10 vs. 14,26–21,52 HR: 2,95 [2,28; 3,81] HR: 0,34 [0,26; 0,44] ^d p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)	Median: 1,81–2,10 vs. 10,61–14,32 HR: 2,37 [1,88; 2,99] HR: 0,42 [0,33; 0,53] ^d p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	Median: 15,05 vs. n. e. HR: 4,12 [2,78; 6,10] HR: 0,24 [0,16; 0,36] ^d p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

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

<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_o)</p> <p>c: erhoben wurde Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Das Ausmaß des Effektes ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f: 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>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; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; 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 Nivolumab

Positive Effekte	Negative Effekte
–	<p>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	<p>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Hinweis auf höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs (CTCAE Grad 3–4): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
<p>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</p>	

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich ausschließlich negative Effekte aus den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und BRAF-V600-wt-Tumor ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor ^b	Nivolumab oder Pembrolizumab	Hinweis auf 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 fett markiert.</p> <p>b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Auswertungen zur Gesamtpopulation unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus und Vortherapien der Patientinnen und Patienten für alle Patientengruppen gleichermaßen 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.

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 07.12.2016 zu Nivolumab Folgendes ausgeführt [9]:

„Ausgehend hiervon sollen folgende Analysen zur Studie CA209-067 aus dem Datenschnitt mit mindestens 36 Monaten Beobachtungsdauer zum Vergleich der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber Nivolumab-Monotherapie vorgelegt werden:

- *Subgruppenanalysen für das Merkmal PD-L1-Expressionsstatus mit 1%-Cut-off und 5%-Cut-off sowohl für die Gesamtpopulation der Studie als auch für die Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor*

Diese Analysen sollen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt und dargestellt werden.“

Diesen Anforderungen kommt der pU im vorliegenden Dossier nach. Die Subgruppenanalysen zum PD-L1-Expressionsstatus zu den Schwellenwerten 1 %, 5 % und 10 % befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.5.5) des Dossiers.

Ungeachtet der fehlenden Relevanz der Gesamtpopulation für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt keine der in den Befristungsaufgaben geforderten Subgruppenanalysen eine relevante Effektmodifikation. Die Subgruppenanalysen zum EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS sind aus den in Abschnitt 2.4.4 und 2.7.2.4.3 genannten Gründen nicht verwertbar. Die in den Befristungsaufgaben geforderten Subgruppenanalysen werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie CA209-067

Bristol-Myers Squibb. Phase 3 study of nivolumab or nivolumab plus ipilimumab versus ipilimumab alone in previously untreated advanced melanoma (CheckMate 067): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.03.2018 [Zugriff: 12.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01844505>.

Bristol-Myers Squibb. Phase 3 study of nivolumab or nivolumab plus ipilimumab versus ipilimumab alone in previously untreated advanced melanoma (CheckMate 067): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.03.2018 [Zugriff: 12.07.2018]. 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: 12.07.2018]. URL: 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.

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; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

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.

Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 2017; 82: 80-91.

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1345-1356.

Studie CA209-038

Bristol-Myers Squibb. An exploratory study of the biologic effects of nivolumab and nivolumab in combination with ipilimumab treatment in subjects with advanced melanoma (unresectable or metastatic); study CA209038; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Bristol-Myers Squibb. An exploratory study of the biologic effects of nivolumab and nivolumab in combination with ipilimumab treatment in subjects with advanced melanoma (unresectable or metastatic); study CA209038; revised protocol 06 [unveröffentlicht]. 2016.

Bristol-Myers Squibb. PH 1 biomarker study of nivolumab and ipilimumab and nivolumab in combination with ipilimumab in advanced melanoma (PD-1): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.12.2017 [Zugriff: 12.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490>.

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

Darüber hinaus sieht der pU Nivolumab oder Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien für alle Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, unabhängig vom Vorbehandlungsstatus und BRAF-V600-Mutationsstatus. Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor kämen zusätzlich Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Damit weicht der pU von den Vorgaben des G-BA ab, der Nivolumab und Pembrolizumab explizit nur für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor festgelegt hat. Das Vorgehen des pU bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da er ergänzend auch die Fragestellung zur relevanten Teilpopulation (siehe Abschnitt 2.7.2.1) auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab bearbeitet und geeignete Auswertungen darstellt. Mit der Wahl von Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht sich die Bewertung 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.

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 Erwachsenen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Der pU führt aus, dass die Population gemäß Beschluss vom G-BA vom 07.12.2016 sowohl die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom als auch der Teilpopulation der nicht

vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor [10] umfasse. Zudem liege kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen zum BRAF-Mutationsstatus unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor.

Dieser Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Gemäß Beschluss des G-BA ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Fragestellung zur Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-wt-Tumor relevant [9]. Darüber hinaus kann, wie bereits in der vorherigen Bewertung [3] erläutert, aus einem nicht statistisch signifikanten Interaktionstest zum BRAF-Mutationsstatus nicht auf die Gleichheit der Effekte in den beiden Subgruppen zum BRAF-Mutationsstatus oder in Gesamt- und Teilpopulation geschlossen werden.

Einschlusskriterien

Den Einschlusskriterien des pU, wie sie in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.2) dargestellt sind, wird bis auf die folgenden beiden Punkte gefolgt.

Analog zu seiner Fragestellung berücksichtigt der pU bei seinen Einschlusskriterien primär die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom. Wie oben beschrieben, sind nur nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung.

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 (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 beschriebene Methodik ist adäquat.

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 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 Studien heranzieht. Diese Merkmale sind zur Beschreibung der Population adäquat.

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. Warum der pU zur Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation der Studie heranzieht, wird von ihm in Modul 3 E, Abschnitt 3.1 und Modul 4 E des Dossiers, Abschnitte 4.2.1, 4.2.5.2 und 4.4.1, behandelt.

Ableitung des Zusatznutzens aus Ergebnissen zur Gesamtpopulation

Der pU beschreibt ähnlich zum Dossier der vorangegangenen Nutzenbewertung, dass die Ergebnisse für die BRAF-V600-wt-Teilpopulation insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation seien und kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Status vorläge. Daher könnten die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die vom G-BA definierte BRAF-V600-wt-Teilpopulation herangezogen werden.

Dieses Vorgehen wird, wie bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung beschrieben, nicht als adäquat angesehen [3]. Aus einem nicht statistisch signifikanten Interaktionstest zum BRAF-Mutationsstatus kann nicht auf die Gleichheit der Effekte in den beiden Subgruppen zum BRAF-Mutationsstatus oder in Gesamt- und Teilpopulation geschlossen werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert daher in der vorliegenden Nutzenbewertung auf Basis der relevanten Teilpopulation.

Kontinuierliche Endpunkte

Für den Gesundheitszustand, beurteilt über die MD der VAS des EQ-5D, werden für diesen Bericht Ergebnisse aus einem MMRM betrachtet. Im Fall von statistischer Signifikanz kann zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen werden.

Wie bereits im vorangegangenen Dossier gibt der pU in Abschnitt 4.2.5.2 des Dokuments 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 in einer eigenen Berechnung 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 verwendet wurden.

Metaanalysen

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und die übergeordneten Endpunkte zu UEs legt der pU Metaanalysen vor, die die Studie CA209-067 mit den auf Individuenebene gepoolten Daten der Teile 3 und 4 der Studie CA209-038 zusammenfassen. Bei der Auswertung der gepoolten Daten der Teile 3 und 4 berücksichtigt der pU den unterschiedlichen Hirnmetastasenstatus (asymptomatische Hirnmetastasen vorhanden vs. nicht vorhanden) nicht. Die Berücksichtigung dieses Merkmals wäre jedoch insbesondere deshalb relevant, da Teil 3 der Studie CA209-038 im Verhältnis 2:1 und Teil 4 im Verhältnis 1:1 randomisiert wurde. Durch ein Zusammenfassen der Interventionsarme und der Kontrollarme der beiden Teile wird, je nach Verhältnis der Größen von Teil 3 und Teil 4, ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn erzeugt. Tatsächlich ist das Verhältnis im vorliegenden Fall im Kontrollarm 1:1, im Interventionsarm 4:1.

Um die potenzielle Verzerrung durch das unadjustierte Zusammenlegen der Teile 3 und 4 der Studie CA209-038 zu beurteilen, wurde für die Ereigniszeitauswertung der Endpunkte schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs eine 2-schrittige Metaanalyse berechnet, in die die aggregierten Werte der beiden Teile als getrennte Einheiten eingingen. Die Sensitivitätsanalysen zeigten nur einen geringen Einfluss auf die Effektschätzung dieser beiden Endpunkte. Da bei den Endpunkten Gesamtüberleben und SUEs in mindestens einem Behandlungsarm eines Studienteils kein Ereignis aufgetreten ist, ist es nicht möglich über derartige eigene Sensitivitätsanalysen die potenzielle Verzerrung zu beurteilen. Dieser Umstand geht in die Bewertung des Verzerrungspotenzials ein (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2).

Der pU verwendet zur Zusammenfassung der beiden Studien CA209-038 und CA209-067 ein Modell mit zufälligen Effekten, vermutlich nach DerSimonian und Laird (DSL). In der vorliegenden Situation wird ein Modell mit festem Effekt und Gewichtung nach inverser Varianz als Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens gewählt. Bei jedem der 4 Endpunkte

gibt der pU eine Schätzung für τ von 0 an. Wird τ auf 0 geschätzt, entspricht das Modell nach DSL exakt dem Modell mit festem Effekt, wenn bei letzterem eine Gewichtung nach inverser Varianz erfolgt. Deshalb werden die Berechnungen des pU dargestellt und zur Ableitung herangezogen.

Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs verwendet der pU in der Metaanalyse von der Studie CA209-067 Daten aus dem Zeitraum bis 30 Tage nach Therapieabbruch, von der Studie CA209-038 aber Daten aus dem Zeitraum bis 100 Tage nach Therapieabbruch. Eigene Metaanalysen, die von der Studie CA209-038 ebenfalls nur Daten aus dem Zeitraum bis 30 Tage nach Therapieabbruch verwenden, ergaben geringe quantitative Unterschiede, sodass die Berechnungen des pU zur Nutzenbewertung verwendet werden.

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.

Die vom pU als Zusatzanalysen bezeichneten Angaben zu Anzahlen von Patienten mit UE-Ereignissen auf Ebene der PTs des MedDRA 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 Angaben zum Vorgehen bei Subgruppenanalysen. Dem Vorgehen wird gefolgt.

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

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools 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 umfasst die RCT CA209-067 und die randomisierten Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038. Die Ergebnisse zur RCT CA209-170 stellt der pU ergänzend dar.

Die beiden Studien CA209-067 und CA209-038 (Teil 3 und 4) sind für die Bewertung des Zusatznutzens Nivolumab + Ipilimumab geeignet und werden in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Studie CA209-170 wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.1) und daher im Folgenden nicht weiter kommentiert.

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

Die Studiendesigns und die Populationen der eingeschlossenen Studien CA209-067 und CA209-038 sind nachvollziehbar beschrieben.

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

Der pU präsentiert für beide für die Nutzenbewertung relevanten Studien jeweils Auswertungen zur Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor. Den Zusatznutzen leitet der pU jedoch aus den Ergebnissen zur Gesamtpopulation der Studien ab, da sich keine Effektmodifikation durch den BRAF-V600-Mutationsstatus auf die relevanten Endpunkte zeige und die Aussagesicherheit durch die höhere Anzahl an Patienten höher sei.

Diesem Vorgehen wird, wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 begründet, nicht gefolgt. Die Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zur relevanten Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Er begründet diese Einschätzung damit, dass die Studien in Deutschland und anderen westlichen Industrieländern durchgeführt wurden. Des Weiteren entsprechen die demografischen Charakteristika der Studienpopulation denen deutscher Melanom Patienten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

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 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 E (Anhang 4-F).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Der pU beurteilt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien (CA209-067 und CA209-038) als niedrig. Dieser Einschätzung wird zugestimmt. Die Teile 3 und 4 der Studie CA209-038 waren nicht verblindet. Gegebenenfalls wird dies bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Gesamtüberleben

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird sowohl vonseiten des pU als auch in dieser Nutzenbewertung für die Studie CA209-067 als niedrig angesehen.

In der Studie CA209-038 hat der pU die Daten der Studienteile 3 und 4 ohne Berücksichtigung des Metastasenstatus zu Studienbeginn (asymptomatische Hirnmetastasen vorhanden vs. nicht vorhanden) zusammengelegt und zur Berechnung der gemeinsamen Effektschätzung verwendet, welche anschließend in die Metaanalyse mit der Studie CA209-067 einging. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Aufgrund der verschiedenen Randomisierungsverhältnisse (Teil 3 2:1 bzw. Teil 4 1:1) wird dadurch ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn erzeugt. Es gibt Möglichkeiten, Analysen unter Berücksichtigung des Metastasenstatus durchzuführen, beispielsweise indem die aggregierten Werte der beiden einzelnen Teile in einer Metaanalyse verwendet werden. Da in mindestens 1 Behandlungsarm eines Studienteils kein Ereignis aufgetreten ist, ist es nicht möglich, über derartige eigene Sensitivitätsanalysen die potenzielle Verzerrung einzuschätzen. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben für die Studie CA209-038 entgegen der Einschätzung des pU mit hoch bewertet.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die in der Studie CA209-067 über die VAS des EQ-5D und den EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität verwendet der pU als Primäranalyse die MMRM-Analysen. Hier beurteilt er die Ergebnisse wegen des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen als potenziell hoch verzerrt. Im Zusammenhang mit der MMRM-Analyse zur EQ-5D VAS wird dem 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 (> 10 Prozentpunkte) in den Anteilen nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Behandlungsgruppen vor (Nivolumab + Ipilimumab-Arm: 24,4 %; Nivolumab-Arm: 12,5 %).

Für die Endpunkte erhoben über den EORTC QLQ-C30 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung abweichend vom pU Responderanalysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung herangezogen. Auch für diese Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als

hoch beurteilt. Zwar sind in diesen Analysen zumindest formal alle Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Allerdings waren die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte an die Behandlungsdauern geknüpft. Eine Erhebung erfolgte für den EORTC QLQ-C30 30 + 84 = 114 Tage über die Behandlung hinaus, für den Studienzeitraum danach fehlen für die betreffenden Patientinnen und Patienten Werte. Laut Angaben in den Zusatzanalysen zum 48-Monats-Datenschnitt der relevanten Teilpopulation brachen im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 31 % und im Nivolumab-Arm 55 % der Patientinnen und Patienten nach Progression die Therapie ab. Aufgrund von Toxizität brachen im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 41 % der Patienten die Therapie ab, im Nivolumab-Arm 13 %. Die entsprechenden Zahlen zum Datenschnitt nach 36 Monaten liegen nicht vor. Diese Abbruchgründe sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen der Endpunkte. Zudem bestehen neben Unterschieden in der Verteilung der Therapieabbruchgründe starke Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Armen.

Darüber hinaus fehlen bei über Fragebogen erhobenen Endpunkten dadurch Werte, dass auch Patienten unter Behandlung nicht zu jedem Erhebungszeitpunkt einen Fragebogen beantworten. Insgesamt ist sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch bei der EQ-5D VAS eine starke, sich zwischen den Armen unterscheidende, Abnahme im Fragebogenrücklauf zu sehen. Bis zu Woche 151 erhobene Daten gingen nach Planung in die Auswertung ein. Der Anteil auswertbarer Patientinnen und 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) jeweils unter 20 %. Dass diese Zahlen auch für die EQ-5D VAS gelten, deutet darauf hin, dass, trotz der geplanten Erhebung über Therapieabbruch hinaus, die EQ-5D VAS nur in geringem Umfang weiter erhoben wurde.

Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass die letzten Erhebungen einer Patientin oder eines Patienten zu den Nachbeobachtungszeitpunkten (30 und 114 Tage nach Behandlungsende für den EORTC QLQ-C30; im 1. Jahr alle 3 Monate, danach alle 6 Monate für die EQ-5D VAS) nicht mehr verblindet erfolgten. Somit ergibt sich für die VAS des EQ-5D und die über den EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

In der Studie CA209-038 wurden die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs beurteilt der pU für die Studie CA209-067 als potenziell niedrig verzerrt. Dem wird nur für den Endpunkt Abbruch wegen UEs gefolgt.

Der pU argumentiert für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4), potenziell informative Zensierung läge in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen habe. Dem wird nicht zugestimmt. Wegen der Knüpfung von Beobachtungszeiten an die Behandlungsdauern (Nachbeobachtung nach

Behandlungsende für 30 oder 100 Tage) und der potenziell informativen Abbruchgründe wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und SUEs als hoch eingestuft.

Für die Studie CA209-038 bewertet der pU die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs mit einem hohen Verzerrungspotenzial. Dies begründet er damit, dass in der Studie keine verblindete Erhebung der Endpunkte stattfand und somit von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Der Einschätzung zum hohen Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Endpunkte zugestimmt, jedoch ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial nur für den Endpunkt Abbruch wegen UEs durch fehlende Verblindung.

Für alle 3 Endpunkte besteht die Problematik des – bezüglich Hirnmetastasenstatus – unadjustierten Zusammenlegens der Daten von Studienteil 3 und 4 (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs ließ sich über eigene Sensitivitätsanalysen, für die die aggregierten Werte der einzelnen Teile in einer Metaanalyse verwendet wurden, abschätzen, dass dieser Umstand nur einen geringen Einfluss auf die Effektschätzung der Endpunkte hat. Für den Endpunkt SUEs lagen keine Daten vor, um diese Art Sensitivitätsanalyse durchzuführen. Somit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUEs hoch.

Sowohl für den Endpunkt SUEs als auch schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) lässt sich in den Kaplan-Meier-Kurven zudem ablesen, dass in den kürzer beobachteten Nivolumab-Armen einige, nicht durch Todesfälle zu erklärende, frühe Zensierungen auftreten. Damit hat auch der Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) ein hohes Verzerrungspotenzial.

Subgruppenanalysen

Für die über den EORTC QLQ-C30 und die VAS des EQ-5D erhobenen Endpunkte der Studie CA209-067 werden keine Subgruppenanalysen betrachtet, da sich die potenziell verzerrenden Gründe so zwischen den Subgruppen unterscheiden können (beispielsweise unterschiedlicher Fragebogenrücklauf oder unterschiedliche Zensierungsgründe zwischen den Subgruppen), dass allein dadurch aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Für den EQ-5D VAS unterscheiden sich zudem bei 4 der 7 ausgewählten Subgruppenmerkmale die Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen oder Patienten zwischen den Behandlungsgruppen um mehr als 15 Prozentpunkte.

Für die Studie CA209-038 stellt der pU keine Subgruppenanalysen dar mit der Begründung, dass im Nivolumab-Arm von sowohl Teil 3 als auch Teil 4 jeweils nur eine sehr kleine Anzahl von Patienten und Patientinnen vertreten sei. Diesem Vorgehen wird nicht zugestimmt. Bei mehreren Studien gibt es die Möglichkeit zur Aggregation und deshalb keinen Grund, kleine Studien nicht einzubeziehen.

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

In die vorliegende Nutzenbewertung gehen grundsätzlich die gleichen patientenrelevanten Endpunkte ein wie in die vorherige Bewertung [3].

Alle eingeschlossenen Endpunkte werden im Folgenden aufgeführt. Eine ausführliche Kommentierung findet sich zudem für alle Endpunkte, bei denen sich Abweichungen zur Erstbewertung in Bezug auf die relevanten Operationalisierungen oder Auswertungen ergeben, und für neu vorgelegte Endpunkte. In allen anderen Fällen gelten die Kommentierungen der Erstbewertung.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Daten zum Gesamtüberleben werden in den eingeschlossenen Studien für den Zeitraum zwischen Tag der Randomisierung (Studie CA209-067) bzw. ersten Dosis der Studienmedikation (Studie CA209-038) bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache erfasst.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben gibt der pU an, dass sich das nicht signifikante Ergebnis ausschließlich mit der fehlenden Power begründen ließe. Um den Powerverlust der Analyse, der sich auch durch den 48-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und die metaanalytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 nicht auflösen lasse, auszugleichen, betrachtet der pU zur Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation zusätzlich zu den üblichen 95 %-KI auch das 85 %-KI.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht und kann vor allem nicht durch die Anhebungsregel, die der pU in diesem Zusammenhang zitiert, begründet werden. Wie der pU korrekt beschreibt ist unter anderem eine Voraussetzung für die Anwendung der Anhebungsregel auf die Teilpopulation, dass die geplanten Analysen für die Gesamtpopulation signifikant sind [11]. In der vorliegenden Situation ist weder die Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation signifikant, noch wendet der pU die Anhebungsregel auf die Ergebnisse der Teilpopulation an. Schließlich sollte die Anwendung der Anhebungsregel nicht selektiv auf einzelne Endpunkte erfolgen.

Die zusätzlich vom pU präsentierten Überlebensraten über die Zeit werden nicht zu Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da die eingehenden Informationen bereits in den Ereigniszeitanalysen enthalten sind.

Morbidität

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

Der pU stellt im Dossier für die Studie CA209-067 die Endpunkte PFS, ORR, BOR und Patienten mit anhaltendem Ansprechen als zusätzliche Analysen zu dem Endpunkt Mortalität dar. Alle 3 Endpunkte basieren auf radiologischen Verfahren unter Verwendung der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien (Version 1.1). Die Beurteilung der Progression erfolgt daher maßgeblich über bildgebende Verfahren und der Bestätigung durch einen Prüfarzt und nicht über von der Patientin oder dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Der pU macht keine näheren Angaben dazu, warum er diese Endpunkte als patientenrelevant ansieht. Die Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Symptomatik nach EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

Der in der Studie CA209-067 eingesetzte krebsspezifische Fragebogen EORTC CLQ-C30 ist validiert und wird für die Darstellung der Symptomatik (Symptomskalen) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen) herangezogen [12].

Der pU präsentiert die a priori geplanten MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung zu Studienbeginn sowie Sensitivitätsanalysen bestehend aus Post-hoc-Responderanalysen zu den jeweiligen Symptomskalen. Dazu zeigt der pU Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um die validierte Minimal important Difference (MID) von ≥ 10 Punkten [13]. Wie zur vorherigen Bewertung – jedoch im Gegensatz zur Erstbewertung – fehlen erneut Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um den klinisch relevanten Schwellenwert. Im Unterschied zu den vorherigen Bewertungen präsentiert der pU nun jedoch Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung um einen klinisch relevanten Schwellenwert. In diese Analysen gehen Patientinnen und Patienten ein, die im Verlauf der Studie ≥ 10 Punkte verschlechtert bleiben oder über die nach Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Patientinnen und Patienten, die sich wieder in den klinisch relevanten Bereich verbessern, werden dabei nicht gezählt und zensiert.

Die Untersuchung einer bestätigten Verschlechterung ist klinisch grundsätzlich sinnvoll und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung den übrigen Operationalisierungen zum Endpunkt vorgezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

In der Studie CA209-067 erfolgt die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D 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 [14].

Der pU präsentiert die a priori geplanten MMRM-Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Studienbeginn. Des Weiteren zeigt der pU Post-hoc-Analysen bestehend aus Responderanalysen und entsprechenden Ereigniszeitanalysen zu Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung bzw. bestätigten Verschlechterung um jeweils die MID von mindestens 7 mm bzw. 10 mm zum Ausgangswert.

Die präsentierten Analysen zu den MID von 10 mm bzw. 7 mm sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Um die Validität der MID zu zeigen, verweist der pU auf eine Studie von Pickard 2007 [15]. Die vom pU zitierte Referenz liefert keine Angaben zu einer MID. Und auch die weitere Arbeit von Pickard 2007, die zum Ziel hatte, eine MID für die EQ-5D VAS zu ermitteln [16], ist nicht geeignet, die Validität der MID zur EQ-5D VAS zu zeigen (zur Erläuterung siehe [17]). Für die vorliegende Bewertung werden daher die Ergebnisse der MMRM-Analysen zum EQ-5D VAS 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 Ereigniszeitanalysen zu bestätigten Verschlechterung herangezogen.

- EQ-5D-Nutzwert: nicht eingeschlossen

Analog zu vorangegangener Bewertung [3] sind die vom pU präsentierten Auswertungen zum EQ-5D-Nutzwert für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Der pU liefert weiterhin 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 UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU präsentiert zu beiden Studien Überlebenszeitanalysen der SUEs und schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) für den Zeitraum bis 100 Tage und für Abbruch wegen UEs bis 30 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 MedDRA aus der Analyse aus. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen ohne Erfassung der Progression herangezogen. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs verwendet der pU jedoch zur Studie CA209-038 die Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende, während für die Studie CA209-067 Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende eingehen. Eigene Sensitivitätsanalysen zeigen, dass diese Diskrepanz die Ergebnisse der Metaanalyse nicht relevant beeinflusst, die Metaanalyse wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (Abschnitt 2.7.2.2).

Zusätzlich präsentiert der pU einzelne UEs, SUEs, schwere (CTCAE Grad 3–4) UEs und Abbruch wegen UEs inklusive der Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, bis 30 Tage nach Behandlungsende. Diese Daten sind ergänzend in Anhang B dieser Nutzenbewertung dargestellt.

Alle weiteren, vom pU deskriptiv dargestellten Analysen zu Nebenwirkungen, werden analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung [3] nicht berücksichtigt.

- Arzneimittelbedingte UE: nicht eingeschlossen

Der pU stellt ergänzend nur für die Studie CA209-067 Ereigniszeitanalysen zu arzneimittelbedingten UEs dar. Dies sind UEs, die in einen vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen. Diese Analysen werden nicht herangezogen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird.

- Spezifische UEs: nicht eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Eine Auswahl spezifischer UEs ist basierend auf den vorgelegten Daten jedoch 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 UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs passender gewesen. Diese präsentiert der pU jedoch weiterhin nur für die Gesamtraten der jeweiligen UE-Endpunkte. Eine Begründung für dieses Vorgehen liefert der pU nicht.

Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- immunvermittelte UEs

Der pU legt für immunvermittelte UEs keine Auswertungen vor. In der Studie CA209-067 wurden immunvermittelte UEs auf Basis selektiert ausgewählter unerwünschter Ereignisse und Gabe immunmodulierender Medikamente erhoben. Diese Operationalisierung stellt keine messichere Operationalisierung für immunvermittelte Nebenwirkungen dar und wird nicht berücksichtigt. Eine valide Operationalisierung für immunvermittelte UEs fehlt daher.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Vielzahl in der Studie CA209-067 a priori definierter Subgruppenmerkmale (siehe Dossier Modul 4 E Abschnitt 4.3.1.3.2). Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende betrachtet:

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

Auf die Darstellung von Subgruppenergebnissen zu den Endpunkten EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet (siehe Abschnitt 2.4.4).

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

Zur Studie CA209-037 präsentiert der pU aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Subgruppensdaten. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da mehrere Studien vorliegen, hätte der pU die Daten der beiden Studien aggregieren können. Es besteht daher kein Grund, die Studie CA209-038 aufgrund geringer Patientenzahlen nicht in die Subgruppenanalyse einzubeziehen. Die Subgruppenanalysen basieren daher ausschließlich auf Daten der Studie CA209-067.

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 führt als Hauptgründe, warum er den Zusatznutzen anhand der Gesamtpopulation anstelle der relevanten Teilpopulation ableitet, die fehlende Effektmodifikation durch den BRAF-V600-Mutationsstatus sowie die insgesamt höhere Aussagesicherheit der Ergebnisse an.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt entgegen des Vorgehens des pU auf Basis der Teilpopulation mit BRAF-V600-wt-Tumor, dieses Vorgehen ist in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 begründet.

Der pU ordnet die von ihm eingeschlossenen Studien CA209-067, CA209-038 und CA209-170 der Evidenzstufe Ib zu und stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, sowie für Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen der verblindeten Studie CA209-067 jeweils als niedrig ein. Des Weiteren seien alle herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant.

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. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in der Studie CA209-038 zeige auch die Metaanalyse der Studien CA209-067 und CA209-038 kein statistisch signifikantes Ergebnis. Um den Powerverlust auszugleichen sei daher auch eine Betrachtung des 85 %-KI zu den Ergebnissen gerechtfertigt.

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). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend

von der Einschätzung des pU das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte, mit Ausnahme dem des Gesamtüberlebens und Abbruch wegen UEs der Studie CA208-067, als hoch eingeschätzt. Der Begründung des pU zur Anwendung des 85 %-KI wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

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 den Gesamtpopulationen der Studien CA209-067 und CA209-038 für Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung von erwachsenen, Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, darunter auch nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten 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 zur Morbidität oder gesundheitsbezogener Lebensqualität sieht der pU einen Zusatznutzen als nicht nachgewiesen an. Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs 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. Des Weiteren seien die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen durch den in den jeweiligen Nivolumab-Armen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten, die Ipilimumab als Folgetherapie erhalten haben, zuungunsten der Kombinationstherapie verzerrt. 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 mit der aus seiner Sicht hohen Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Interaktionstest. Des Weiteren seien die Ergebnisse insbesondere nicht interpretierbar bei Subgruppen mit geringen Patientenzahlen oder fehlender medizinischer Rationale zum Subgruppenmerkmal.

Entgegen des Vorgehens des pU basiert die vorliegende Nutzenbewertung auf den Ergebnissen der relevanten Teilpopulation von nicht vorbehandelten Erwachsenen mit BRAF-V600-wt-Tumor. 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). Dem Vorgehen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis des 85 %-KI wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt

2.7.2.2). Aufgrund der ausschließlich negativen Effekte, die sich in den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für nicht vorbehandelte Erwachsene mit BRAF-V600-wt ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab abgeleitet.

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 [6].

Entsprechend der Befristung des Beschlusses des G-BA zu Nivolumab + Ipilimumab im Anwendungsgebiet des malignen Melanoms aus dem Jahr 2017 [10] 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 langanhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben zu erreichen ist.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-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 2014 laut Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [18]. Unter anteiliger Berücksichtigung (40 % der Fälle) der Altersgruppe zwischen 15 und 19 Jahren ermittelt der pU 19 930 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) zur Versorgungssituation des malignen Melanoms in Deutschland [19]. Demnach sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 9,4 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III (n = 1873) und 4,2 % in Stadium IV (n = 837).

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 resezierbaren Tumor ab. Da Angaben zum Anteil nicht resezierbarer Tumore nur für einzelne Substadien vorliegen, nimmt der pU zunächst eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten in Stadium III (n = 1873) 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 %) [20]. 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 [21]. 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 %. Ferner berücksichtigt der pU die gesamte zuvor berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium IV.

Somit ergeben sich 879 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) 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:

Der pU schätzt die Prävalenz anhand der Todesfälle. Basis dieser Schätzung ist die Anzahl der Erwachsenen (n = 3073), die laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2014 am malignen Melanom verstorben sind [22]. 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 2014 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 = 1873) und IV (n = 837) unter Einbezug der jeweiligen 1-Jahres-Überlebensrate (Stadium III: 92,5 % [23]; Stadium IV: 25,5 % [24]). 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 [23], sowie einer Metaanalyse der Daten von

insgesamt 2100 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Melanom aus 42 Phase-II-Studien der Jahre 1975 bis 2005 [24]. Es ergeben sich 2310 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2014 an einem fortgeschrittenen malignen Melanom verstorben und nicht im selben Jahr erkrankt sind ($3073 - 1873 * [1 - 0,925] - 837 * [1 - 0,255]$).

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: $n = 498$, Stadium IV: $n = 1811$). Indem der pU die Anzahl der Sterbefälle stadienspezifisch durch die 1-Jahres-Sterberate (1 minus 1-Jahres-Überlebensrate) dividiert, ermittelt er eine Prävalenz von 6640 Patientinnen und Patienten im Stadium III und 2430 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 ($n = 66$ bis 358) [21]. Somit ergeben sich zwischen 2496 und 2788 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 [25]. 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 % (1118 bis 1762 Patientinnen und Patienten) mit systemischer Vorbehandlung.

Laut pU ergeben sich 1026 bis 1378 nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom, die in früheren Jahren erkrankt sind.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU summiert anschließend die zuvor berechneten neu erkrankten ($n = 879$) und die in früheren Jahren erkrankten Patientinnen und Patienten ($n = 1026$ bis 1378).

Für den Anteil der BRAF-V600-mutierten Tumore geht der pU von 46 % aus. Quelle dieses Anteils ist eine prospektive Kohortenstudie, in der 308 australischen Patientinnen und Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnose mit Stadium IIIC oder IV beobachtet wurden. [26]. Entsprechend setzt er einen Anteil von 54 % für die BRAF-V600-wt-Tumore an.

Des Weiteren geht er von einem GKV-Anteil von 88,3 % aus [27,28].

Somit resultieren 908 bis 1075 nicht vorbehandelte erwachsene GKV-Patienten im fortgeschrittenen Stadium 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 [23] sowie einer Metaanalyse aus dem Jahr 2008 [24] 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.
- 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 [25] 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.
- Für den Anteil der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in Stadium III und IV greift der pU auf Angaben aus dem 1. Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2012 zurück [21], die sich laut dem damaligen Dossier auf die Jahre 1998 bis 2007 beziehen. Die Angaben beruhen somit nicht nur auf US-amerikanischen Krebsregisterdaten (mit fraglicher Übertragbarkeit), sondern beziehen sich zusätzlich auf einen mittlerweile mehr als 10 Jahre zurückliegenden Zeitraum. Auch hier sollten aktuellere Angaben, wenn möglich aus Deutschland herangezogen werden.
- 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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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 Vorausschätzung 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. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Nivolumab oder Pembrolizumab.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht – mit Ausnahme von Ipilimumab – rechnerisch von einer Behandlung über ein Jahr aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist [6,29], auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich oder durchschnittlich kürzer ist.

Gemäß der jeweils im Mai 2018 aktualisierten Fachinformationen [5,6] erfolgt die Gabe von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zunächst alle 3 Wochen für die ersten 4 Anwendungen. Im Anschluss an diese Kombinationsphase findet eine Monotherapiephase statt, in der Nivolumab entweder:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination alle 2 Wochen mit einer Dosis von 240 mg oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination alle 4 Wochen mit einer Dosis von 480 mg verabreicht wird.

Der pU ermittelt eine Anzahl von 13 bis 24 Behandlungstagen für Nivolumab und von 4 Behandlungstagen für Ipilimumab bezogen auf das 1. Behandlungsjahr. Die Obergrenze – wenn Nivolumab in der Monotherapiephase 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination alle 2 Wochen verabreicht wird – ist nachvollziehbar und plausibel. Für die

Untergrenze von Nivolumab ist jedoch von 14 Behandlungstagen auszugehen. Der 14. Behandlungstag findet gemäß dem beschriebenen Behandlungsmodus in der 52. Woche des 1. Jahres statt – sofern Nivolumab in der Monotherapiephase 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination alle 4 Wochen verabreicht wird.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Monotherapien mit Nivolumab und Pembrolizumab entsprechen den Fachinformationen [6,29]. Die Verabreichung von Nivolumab erfolgt alle 2 oder alle 4 Wochen, während Pembrolizumab alle 3 Wochen gegeben wird.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Nivolumab und Ipilimumab in der Kombinationsphase sowie von Pembrolizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [5,6,29]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen (76,3 kg) gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [30]. Mittlerweile sind Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 verfügbar, die zum Stand des Dossiers noch nicht vorlagen. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77 kg [31].

In der Kombinationsphase beträgt die empfohlene Dosis pro Behandlungstag von Nivolumab 1 mg/kg Körpergewicht und die von Ipilimumab 3 mg/kg Körpergewicht. Im Anschluss an die Kombinationsphase beträgt die Dosis von Nivolumab jeweils 240 mg bei 2-wöchentlicher Gabe und jeweils 480 mg bei 4-wöchentlicher Gabe [5,6].

Für Nivolumab in der Monotherapie entspricht die Dosis pro Behandlungstag ebenfalls 240 mg bei 2-wöchentlicher Gabe und 480 mg bei 4-wöchentlicher Gabe [6]. Die für Pembrolizumab empfohlene Dosis pro Behandlungstag beträgt 2 mg/kg Körpergewicht [29].

Die Angaben des pU entsprechen weitgehend den Fachinformationen [5,6,29]. Nur die Untergrenze des Verbrauchs von Nivolumab in der Kombination mit Ipilimumab ist unterschätzt aufgrund der zu gering angesetzten Anzahl der Behandlungstage.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.06.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU weitgehend korrekt. Nur die Untergrenze dieser Kosten von Nivolumab in der Kombination mit Ipilimumab ist unterschätzt aufgrund der zu gering angesetzten Anzahl der Behandlungstage.

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit 133 182,96 € bis 139 957,92 € für das 1. Behandlungsjahr. Davon fallen 131 975,96 € bis 137 969,20 € für die Arzneimittelkosten und 1207,00 € bis 1988,00 € für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ist plausibel, während die Untergrenze aufgrund der zu gering angesetzten Anzahl von Behandlungstagen mit Nivolumab eine Unterschätzung darstellt. Für eine weitere Behandlung im 2. Jahr würden geringere Kosten anfallen, da Ipilimumab nur im 1. Jahr verabreicht wird.

Für die Monotherapie mit Nivolumab gibt der pU Jahrestherapiekosten von 78 844,48 € bis 79 767,48 € an. Davon entfallen 77 921,48 € auf die Arzneimittelkosten und 923,00 € bis 1846,00 € auf Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Diese Angaben sind plausibel.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Pembrolizumab mit 106 175,20 € Davon fallen 104 968,20 € für die Arzneimittelkosten und 1207,00 € für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angaben sind ebenfalls plausibel.

Jedoch vernachlässigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformationen [5,6] als Kontraindikation für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab eine Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile zu nennen ist. Er geht davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten von dieser Gegenanzeige betroffen sind.

Aufgrund der hohen Dynamik und Heterogenität der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms sowie vielfältiger Einflussfaktoren ließe sich auch 2 Jahre nach Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet keine belastbare Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile vornehmen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

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

Die Angaben des pU zur Obergrenze der Arzneimittelkosten und der Kosten gemäß Hilfstaxe für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Seine Angaben zur Untergrenze sind hingegen unterschätzt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe für die Monotherapie mit Nivolumab und Pembrolizumab sind plausibel.

Jedoch vernachlässigt der pU 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 [6]. 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor ^b	Nivolumab oder Pembrolizumab	Hinweis auf 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 fett markiert.</p> <p>b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	908–1075	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation stellen aufgrund des zu hoch angenommenen Anteils der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten tendenziell eine Überschätzung dar.
<p>a: Angaben des pU BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; 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 Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	133 182,96– 139 957,92	Die vom pU für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angegebene Obergrenze der Arzneimittelkosten und der Kosten gemäß Hilfstaxe ist für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Die Untergrenze stellt hingegen aufgrund der zu gering angesetzten Anzahl von Behandlungstagen mit Nivolumab eine Unterschätzung dar. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe für Nivolumab und Pembrolizumab sind plausibel. Jedoch vernachlässigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Nivolumab		78 844,48– 79 767,48	
Pembrolizumab		106 175,20	
<p>a: Angaben des pU. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; 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 dargestellt.

„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 Lager-temperaturen 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.

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

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 ≥ 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 Kommunikations-materialien 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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A17-27 [online]. 13.09.2017 [Zugriff: 29.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 540). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
4. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 672-681.
5. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 18.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 18.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. European Medicines Agency. Opdivo: type II group of variations assessment report; procedure no. EMEA/H/C/003985/II/0036 [unveröffentlicht]. 22.03.2018.
8. 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>.
9. 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; Neubewertung nach Fristablauf) [online]. 07.12.2017 [Zugriff: 17.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4698/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_TrG.pdf.

10. Gemeinsame Bundesausschuss. 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; Neubewertung nach Fristablauf) [online]. 07.12.2017 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3158/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_BAnz.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen: Arbeitspapier; Auftrag GA18-01 [online]. 20.06.2018 [Zugriff: 18.07.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 638). URL: https://www.iqwig.de/download/GA18-01_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
12. 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.
13. 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.
14. EuroQol. EQ-5D instruments [online]. 2017 [Zugriff: 21.08.2017]. URL: <https://euroqol.org/>.
15. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics 2007; 25(5): 365-384.
16. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 10.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
18. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland: Neuerkrankungen (Inzidenz); Datenstand: Juli 2017 [online]. [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.gekid.de>.
19. Schoffer O, Meier F, Klug SJ. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland [online]. In: 32. Deutscher Krebskongress; 25.02.2016. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/2016-02-23_Melanom_Fachvortrag_DKK2016.pdf.
20. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom; Krankheitsbild; Datenbankstand: 30.04.2013.

21. Roche Pharma. Vemurafenib (Zelboraf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metasasiertem Melanom [online]. 17.02.2012 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf.
22. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland; 2014 [online]. 2016 [Zugriff: 13.03.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400147004.pdf?__blob=publicationFile.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
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. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 03.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2017_q4/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2017_300dpi_2018-03-16.pdf.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011; 2015 [online]. 2016 [Zugriff: 13.03.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157004.pdf?__blob=publicationFile.
29. MSD Sharp & Dohme. Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

31. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 14.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

A.1 – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie CA209-067

Endpunkt: Gesamtüberleben

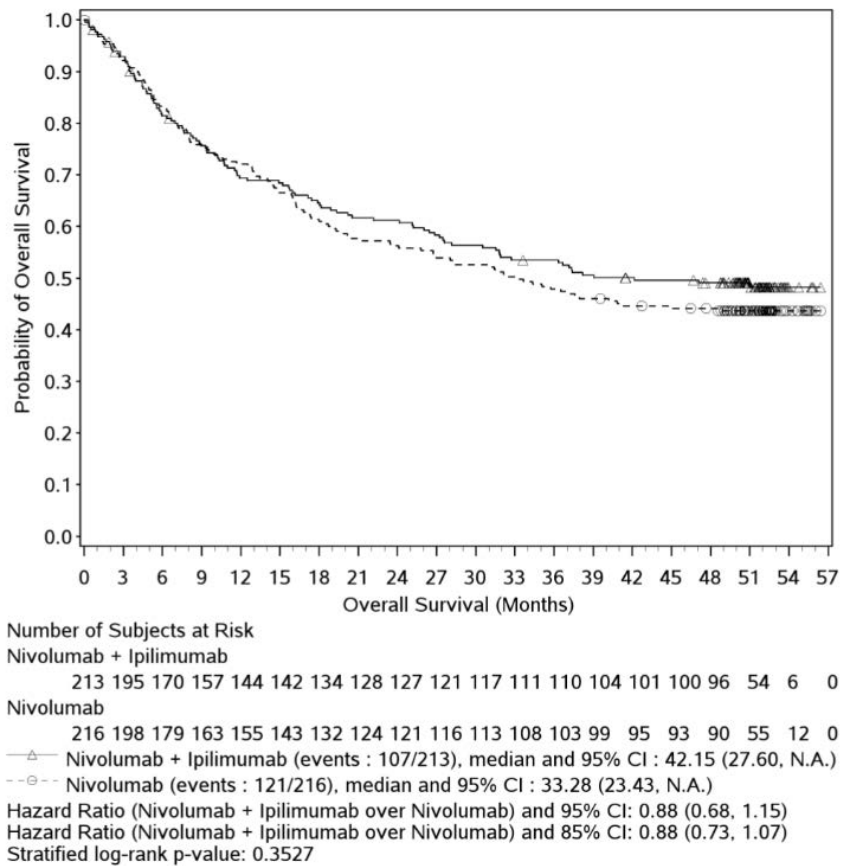


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 48-Monats-Datenschnitt 08.05.2018

Endpunkt: Fatigue (EORTC QLQ-C30)

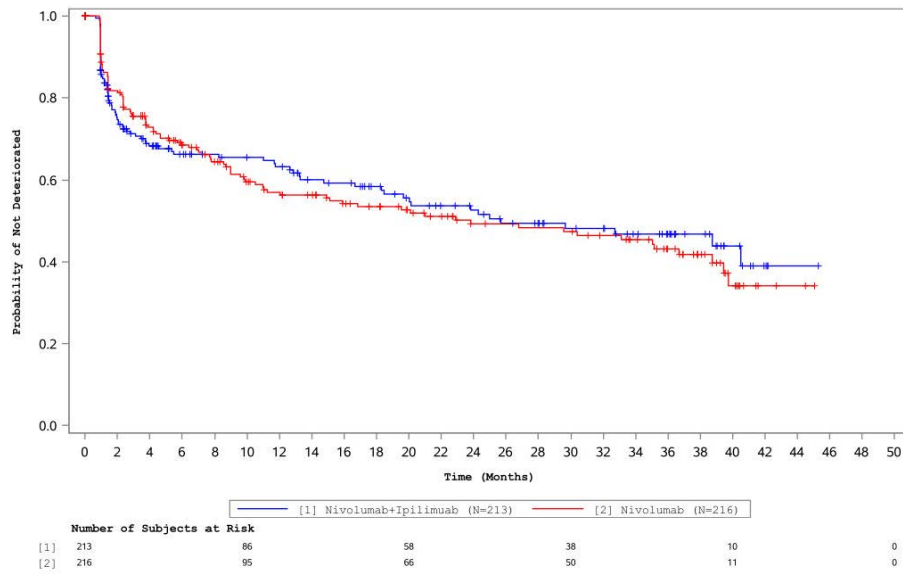


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30)

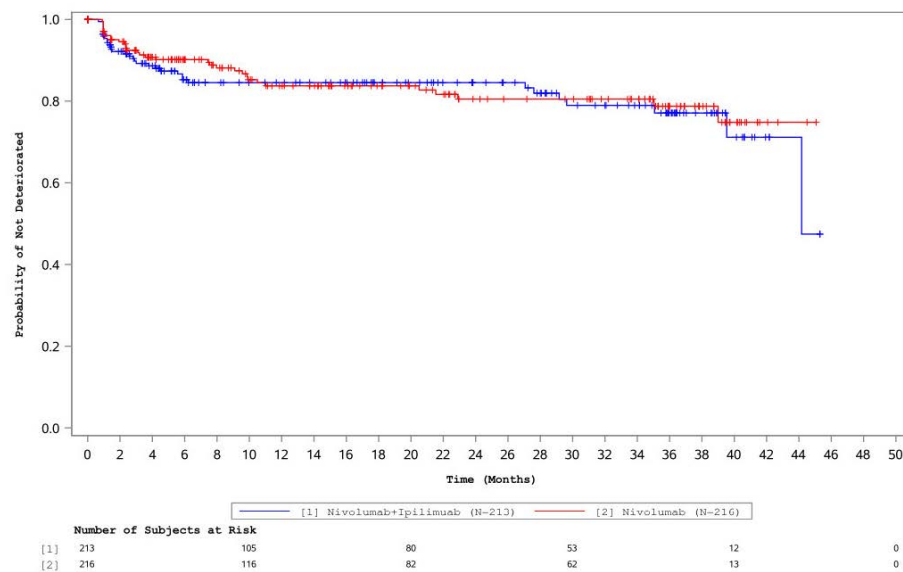


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: Schmerz (EORTC QLQ-C30)

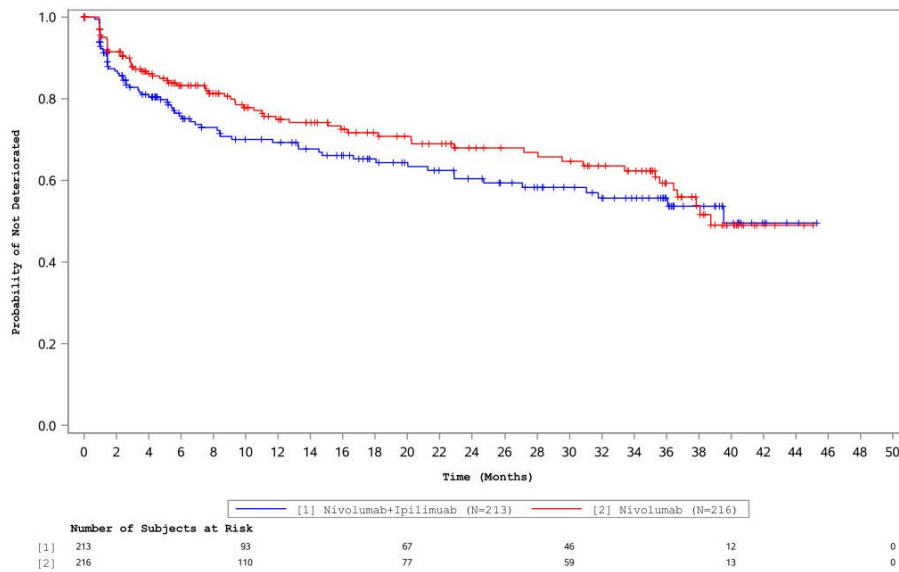


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: Dyspnoe (EORTC QLQ-C30)

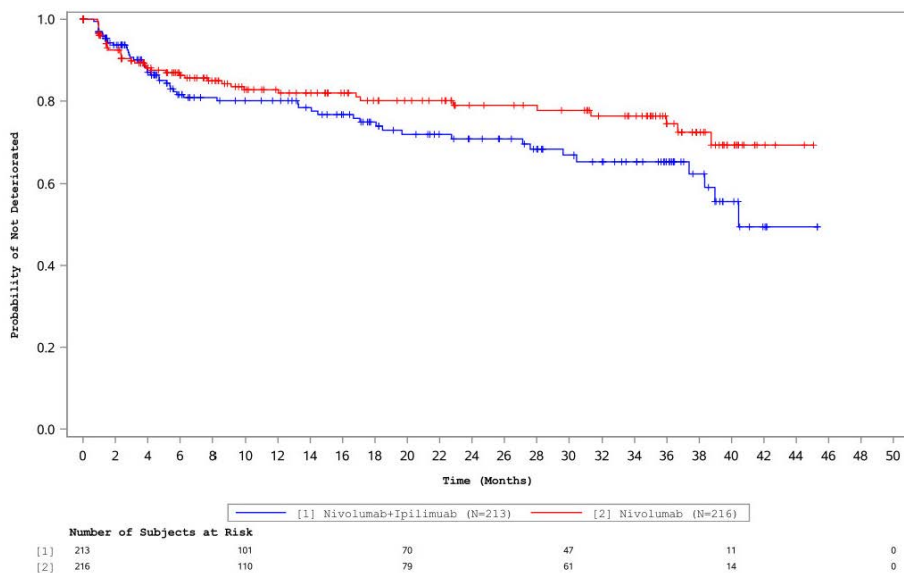


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)

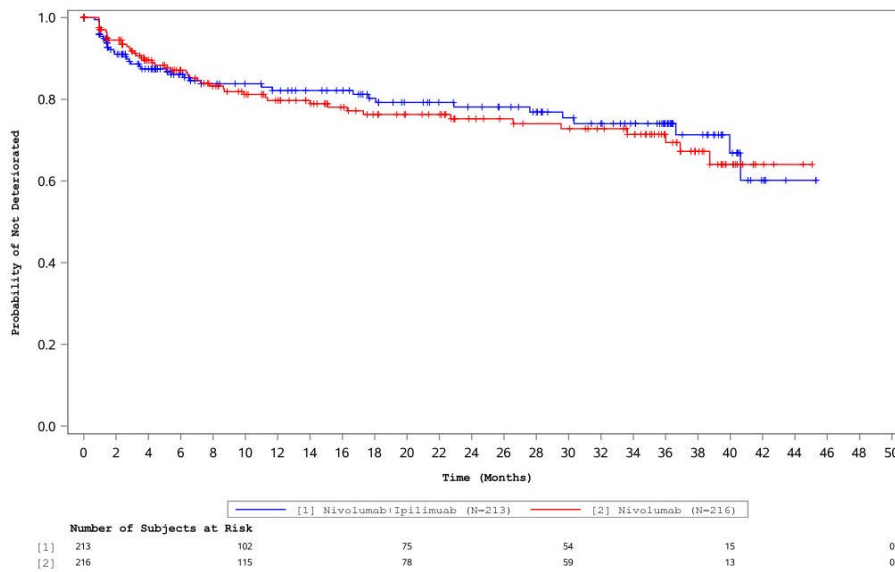


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: Appetitminderung (EORTC QLQ-C30)

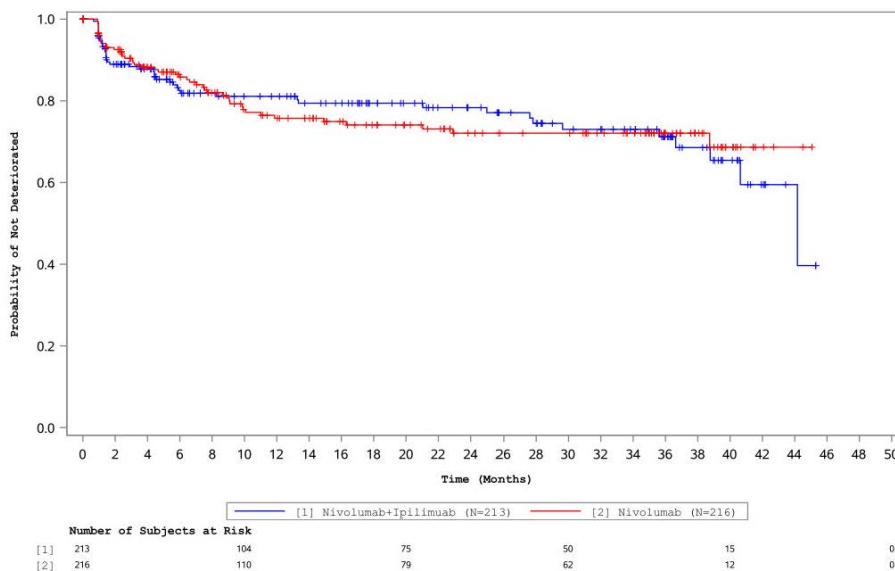


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitminderung (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: Obstipation (EORTC QLQ-C30)

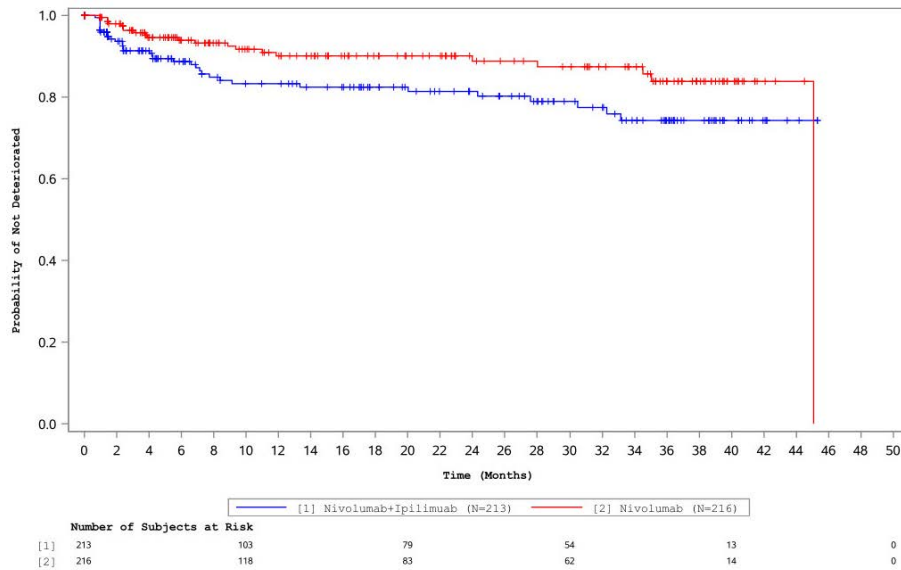


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt - Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

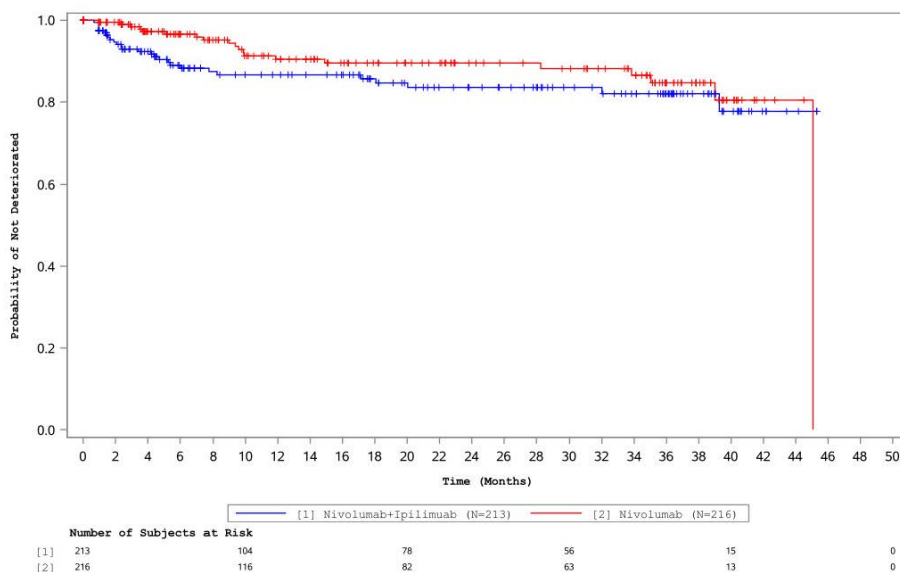


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt - Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30)

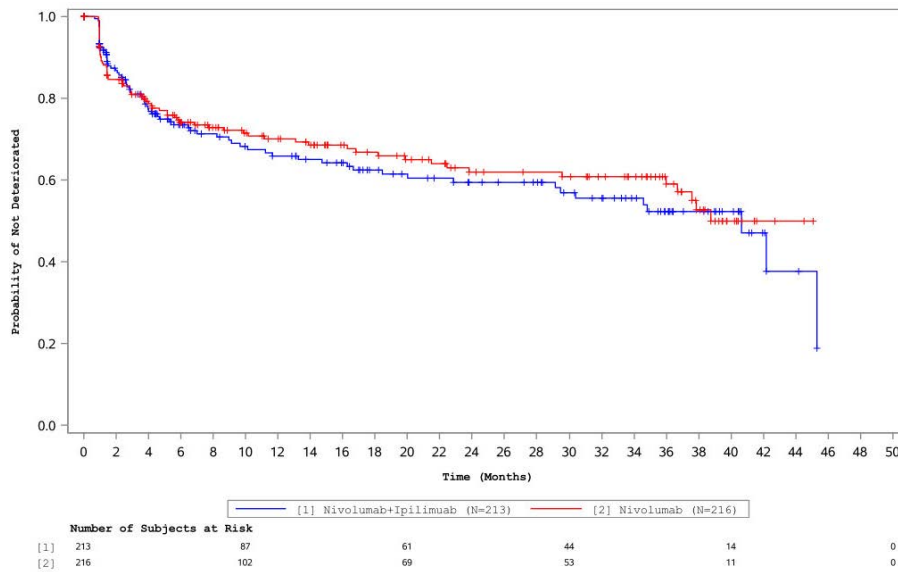


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30)

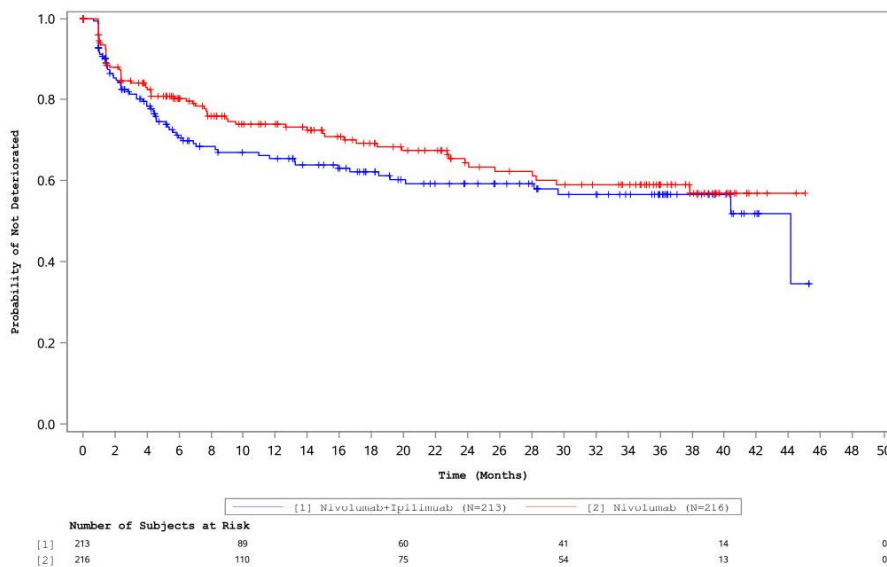


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30)

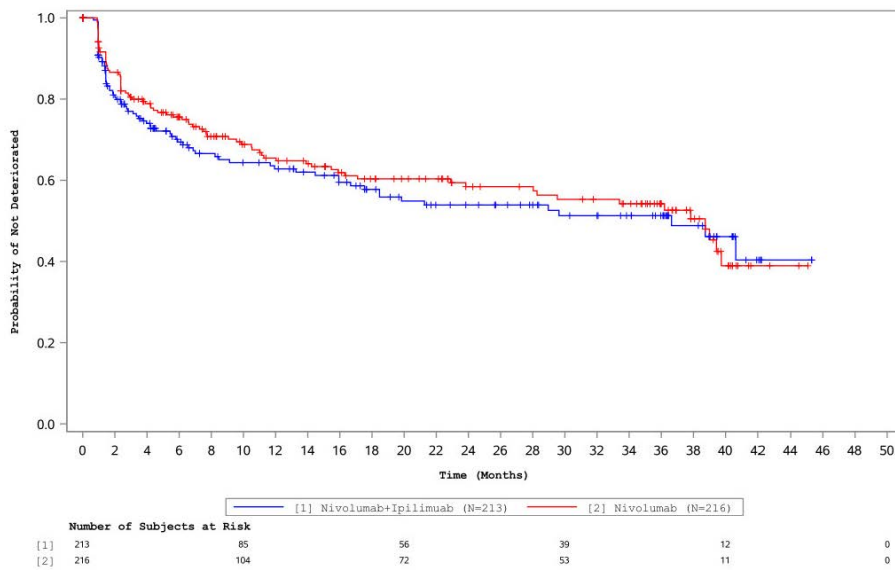


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30)

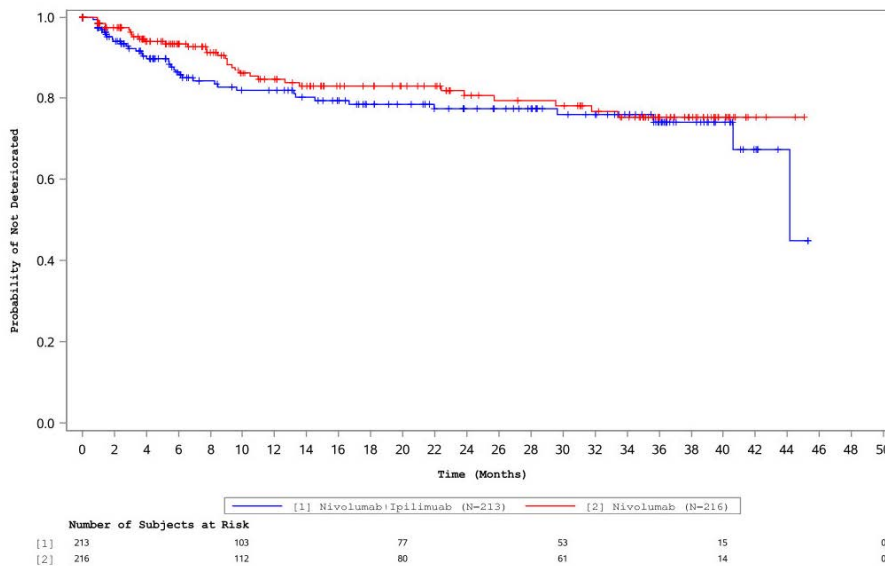


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30)

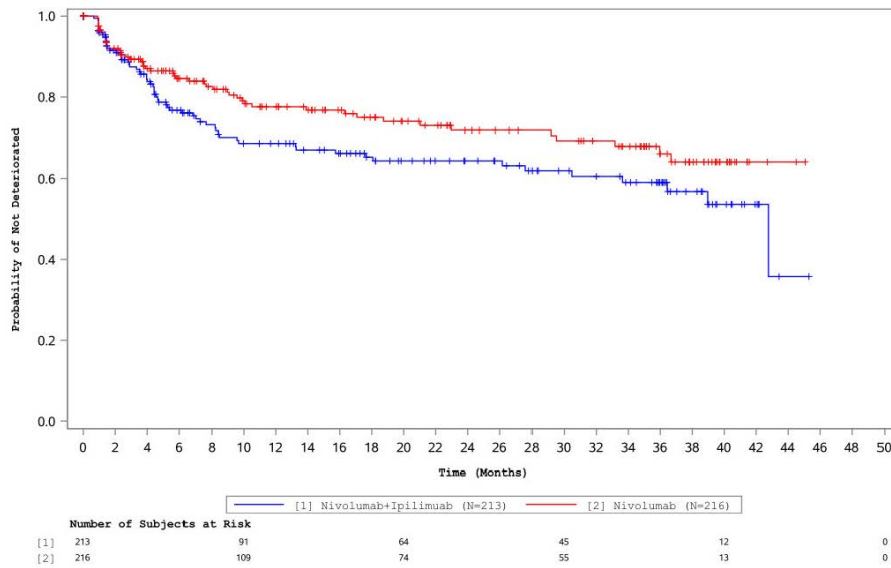


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

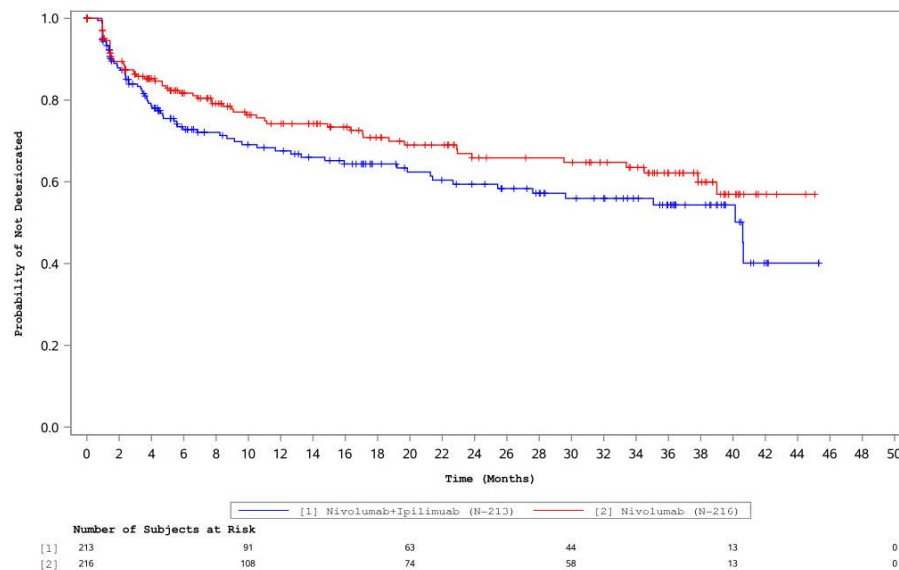


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie CA209-067 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: SUEs

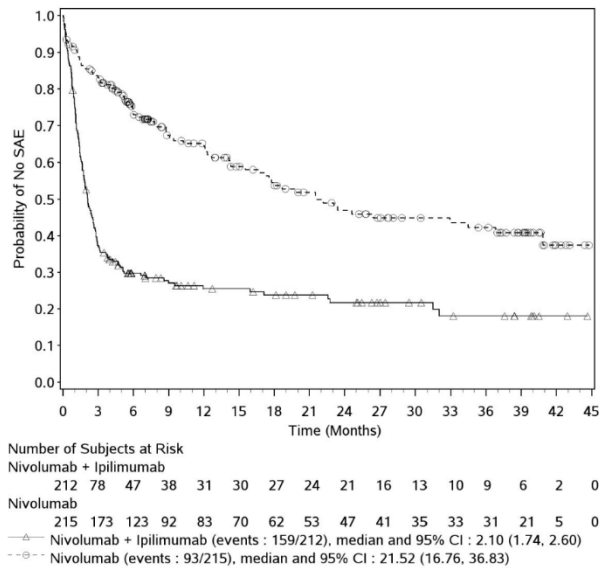


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)

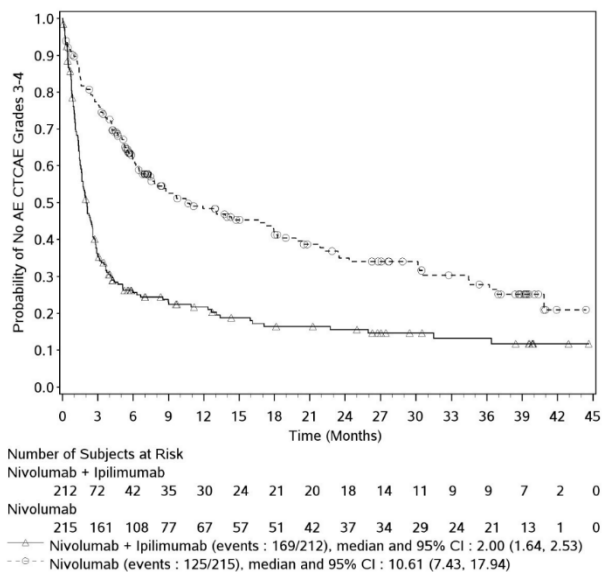


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

Endpunkt: Abbruch wegen UEs

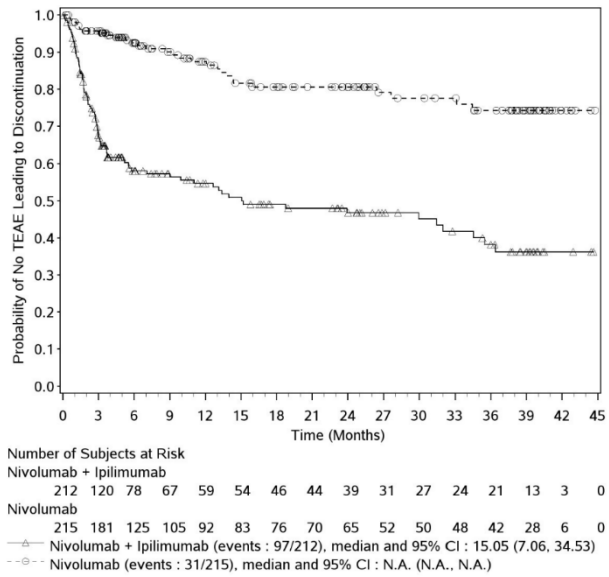


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie CA209-067 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – 36-Monats-Datenschnitt 24.05.2017

A.2 – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie CA209-038

Endpunkt: Gesamtüberleben

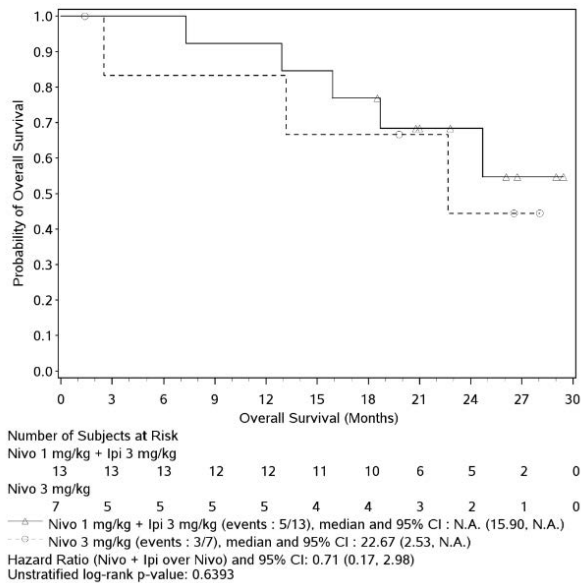


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA209-038 **Studienteil 3** (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600wt-Tumor) – Datenschnitt 08.11.2017

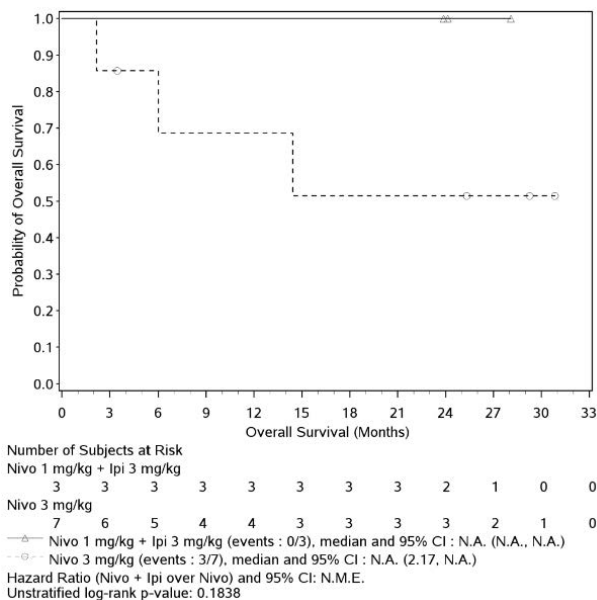


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA209-038 **Studienteil 4** (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600wt-Tumor) – Datenschnitt 08.11.2017

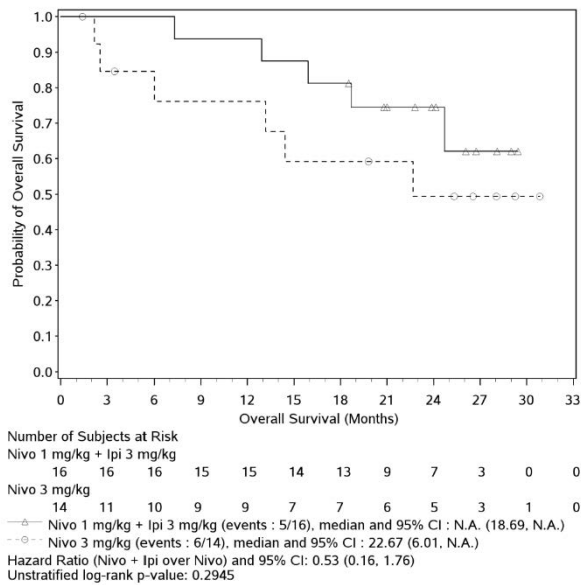


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA209-038 **Studienteile 3 + 4** (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) – Datenschnitt 08.11.2017

Endpunkt: SUEs

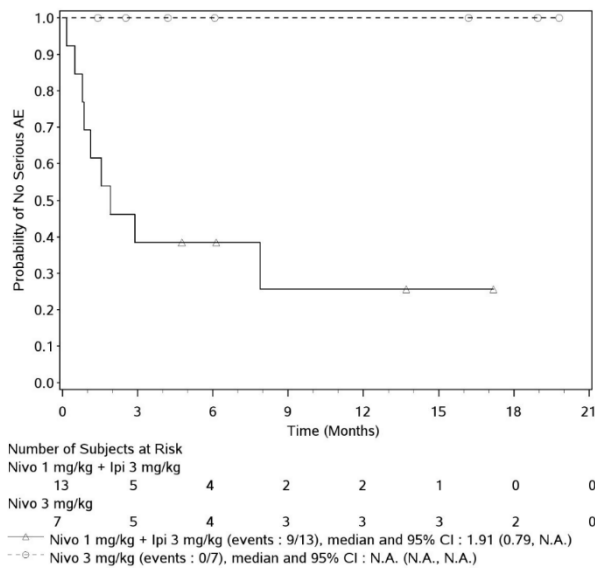


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie CA209-038 **Studienteil 3** (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017

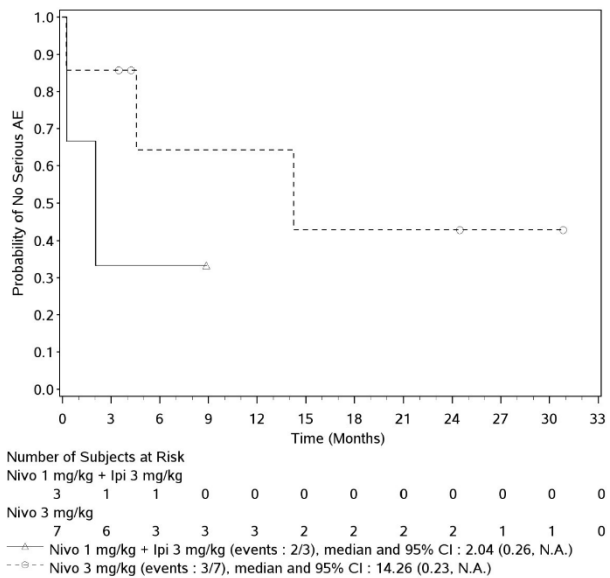


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie CA209-038
Studienteil 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017

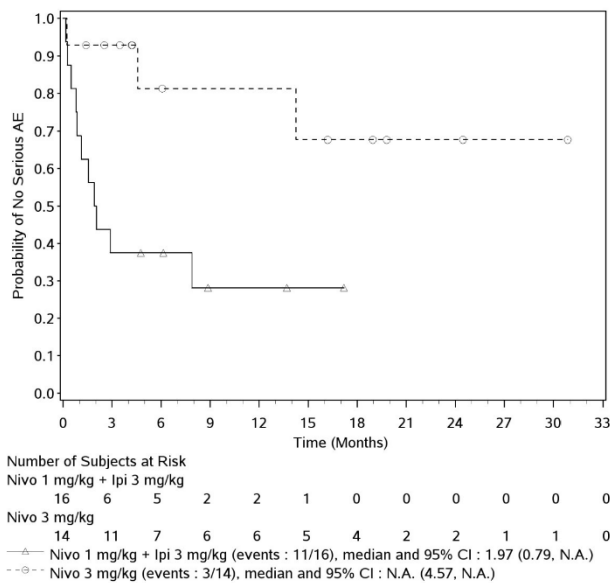


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs aus der Studie CA209-038
Studienteile 3 + 4 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017

Endpunkt: schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)

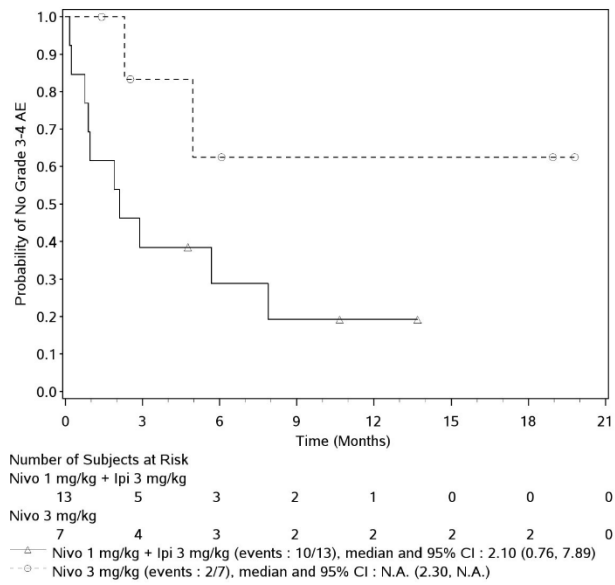


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) UEs aus der Studie CA209-038 **Studienteil 3** (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017

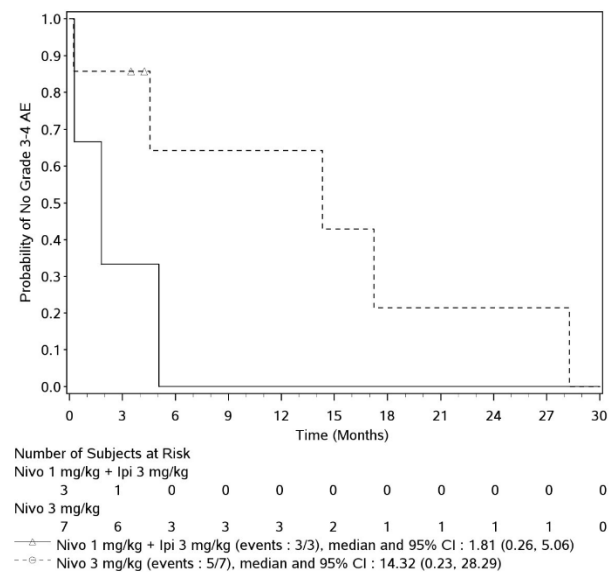


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) UEs aus der Studie CA209-038 **Studienteil 4** (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017

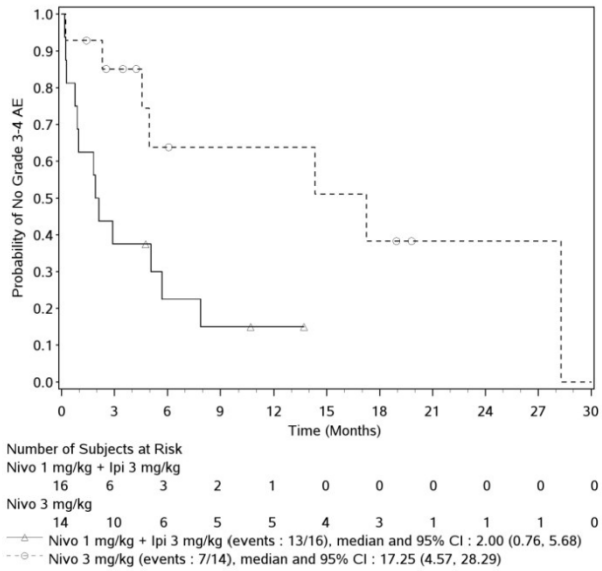


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) UEs aus der Studie CA209-038 **Studienteile 3 + 4** (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017

Endpunkt: Abbruch wegen UEs

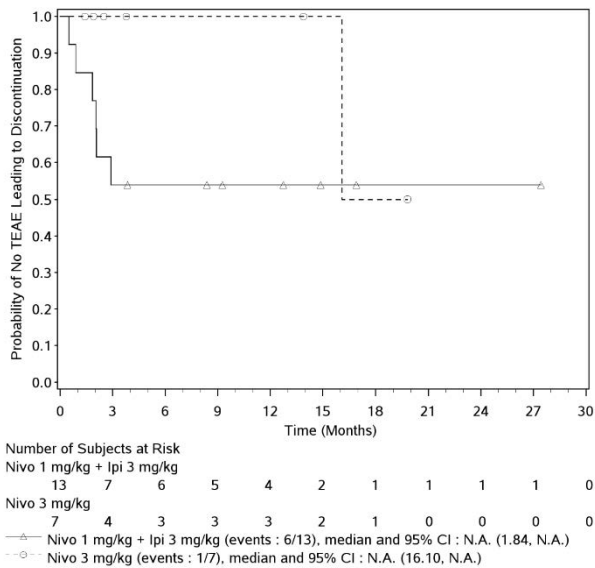


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie CA209-038 **Studienteil 3** (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017

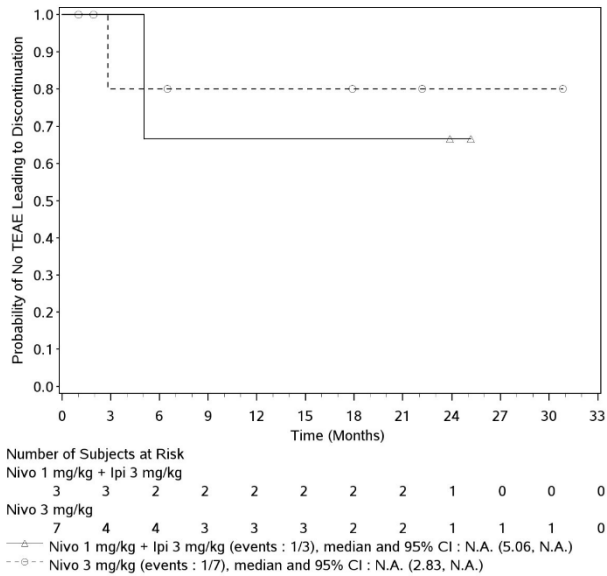


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie CA209-038 **Studienteil 4** (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017

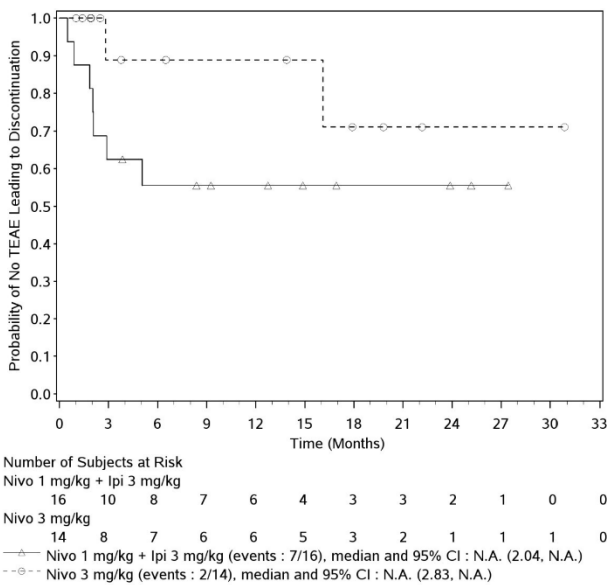


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie CA209-038 **Studienteile 3 + 4** (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, ohne Erfassung des Progresses) – Datenschnitt 08.11.2017

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**B.1 – Nebenwirkungen zu Studie CA209-067**

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
CA209-067		
Gesamtrate UEs^b	211 (99,5)	214 (99,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	170 (80,2)	164 (76,3)
Ermüdung	107 (50,5)	102 (47,4)
Fieber	76 (35,8)	35 (16,3)
Asthenie	32 (15,1)	36 (16,7)
Ödem peripher	27 (12,7)	27 (12,6)
Schüttelfrost	22 (10,4)	16 (7,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	166 (78,3)	163 (75,8)
Diarrhoe	109 (51,4)	78 (36,3)
Übelkeit	89 (42,0)	67 (31,2)
Erbrechen	65 (30,7)	47 (21,9)
Obstipation	46 (21,7)	44 (20,5)
Abdominalschmerz	34 (16,0)	34 (15,8)
Kolitis	27 (12,7)	5 (2,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	150 (70,8)	142 (66,0)
Pruritus	78 (36,8)	63 (29,3)
Ausschlag	69 (32,5)	68 (31,6)
Ausschlag makulo- papulös	25 (11,8)	15 (7,0)
Vitiligo	16 (7,5)	23 (10,7)
Untersuchungen	114 (53,8)	66 (30,7)
Alaninaminotransferase erhöht	44 (20,8)	16 (7,4)
Aspartataminotransferase erhöht	42 (19,8)	15 (7,0)
Lipase erhöht	36 (17,0)	21 (9,8)
Gewicht erniedrigt	27 (12,7)	16 (7,4)
Amylase erhöht	23 (10,8)	14 (6,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	108 (50,9)	109 (50,7)
Husten	51 (24,1)	66 (30,7)
Dyspnoe	46 (21,7)	30 (14,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105 (49,5)	107 (49,8)
virale Infektion der oberen Atemwege	19 (9,0)	28 (13,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067 (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
SOC^a		
PT^a		
CA209-067		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	102 (48,1)	124 (57,7)
Arthralgie	50 (23,6)	48 (22,3)
Myalgie	25 (11,8)	24 (11,2)
Rückenschmerzen	24 (11,3)	36 (16,7)
Schmerz in einer Extremität	19 (9,0)	31 (14,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	100 (47,2)	77 (35,8)
Appetit vermindert	63 (29,7)	50 (23,3)
Hypokaliämie	23 (10,8)	9 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	94 (44,3)	103 (47,9)
Kopfschmerz	47 (22,2)	46 (21,4)
Schwindelgefühl	25 (11,8)	19 (8,8)
Endokrine Erkrankungen	72 (34,0)	38 (17,7)
Hypothyreose	40 (18,9)	20 (9,3)
Psychiatrische Erkrankungen	54 (25,5)	50 (23,3)
Schlaflosigkeit	29 (13,7)	29 (13,5)
Gefäßerkrankungen	51 (24,1)	45 (20,9)
Verletzungen, Intoxikationen und Komplikationen der Anwendung	46 (21,7)	45 (20,9)
Augenerkrankungen ^c	41 (19,3)	48 (22,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (18,9)	45 (20,9)
Anämie	24 (11,3)	27 (12,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^c	39 (18,4)	26 (12,1)
Herzerkrankungen	31 (14,6)	21 (9,8)
Leber- und Gallenerkrankungen ^c	30 (14,2)	10 (4,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	30 (14,2)	60 (27,9)
<p>a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt. Der pU präsentiert UEs in Modul 5 auf 2 Weisen: nach Zeit des Auftretens und nach Schweregrad. In der Summe zeigen die beiden Darstellungen geringe, unerklärte Unterschiede.</p> <p>b: Datenschnitt erfolgte zum 24.05.2017 (36 Monate), UEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.</p> <p>c: SOC stammt aus der Darstellung UEs nach Zeit und erscheint nicht in der Darstellung UEs nach Schweregrad.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
Gesamtrate SUEs^b	155 (73,1)	96 (44,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57 (26,9)	24 (11,2)
Kolitis	23 (10,8)	2 (0,9)
Diarrhoe	22 (10,4)	5 (2,3)
Erbrechen	7 (3,3)	3 (1,4)
Übelkeit	6 (2,8)	2 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (14,6)	11 (5,1)
Fieber	13 (6,1)	0 (0)
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	7 (3,3)	3 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (10,4)	6 (2,8)
Endokrine Erkrankungen	21 (9,9)	5 (2,3)
Hyperthyroidismus	6 (2,8)	0 (0)
Hypophysitis	6 (2,8)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (9,4)	7 (3,3)
Lungenembolie	6 (2,8)	2 (0,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (8,5)	40 (18,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (4,7)	20 (9,3)
Basalzellkarzinom	2 (0,9)	6 (2,8)
Plattenepithelkarzinom	0 (0)	9 (4,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (8,0)	2 (0,9)
Autoimmune Hepatitis	5 (2,4)	2 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (6,1)	2 (0,9)
Dehydratation	5 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (6,1)	2 (0,9)
Akute Nierenschädigung	5 (2,4)	0 (0)
Untersuchungen	11 (5,2)	2 (0,9)
Transaminasen erhöht	6 (2,8)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (3,3)	4 (1,9)
Herzerkrankungen	7 (3,3)	2 (0,9)
Gefäßerkrankungen	7 (3,3)	4 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems ^c	11 (5,2)	6 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen ^c	7 (3,3)	7 (3,3)
Verletzungen, Intoxikationen und Komplikationen der Anwendung ^c	5 (2,4)	5 (2,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067 (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt. Der pU präsentiert UEs in Modul 5 auf 2 Weisen: nach Zeit des Auftretens und nach Schweregrad. In der Summe zeigen die beiden Darstellungen geringe, unerklärte Unterschiede.

b: Datenschnitt erfolgte zum 24.05.2017 (36 Monate), SUEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.

c: SOC stammt aus der Darstellung UE nach Zeit und erscheint nicht in der Darstellung UEs nach Schweregrad.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4^b	152 (71,7)	120 (55,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (12,3)	12 (5,6)
Ermüdung	14 (6,6)	3 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (21,7)	31 (14,4)
Diarrhoe	19 (9,0)	13 (6,0)
Kolitis	18 (8,5)	2 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (7,5)	4 (1,9)
Untersuchungen	70 (33,0)	24 (11,2)
Alaninaminotransferase erhöht	21 (9,9)	4 (1,9)
Aspartataminotransferase erhöht	17 (8,0)	4 (1,9)
Lipase erhöht	29 (13,7)	14 (6,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (9,4)	11 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (11,8)	7 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (6,1)	14 (6,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (10,8)	9 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (6,1)	10 (4,7)
Endokrine Erkrankungen	15 (7,1)	4 (1,9)
Gefäßerkrankungen	11 (5,2)	9 (4,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (4,2)	29 (13,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	3 (1,4)	16 (7,4)
<p>a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.</p> <p>b: Datenschnitt erfolgte zum 24.05.2017 (36 Monate), UEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.</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; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-067

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Nivolumab N = 215
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	99 (46,7)	39 (18,1)
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)
Transaminasen erhöht	5 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5,2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (3,8)	3 (1,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (2,8)	2 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (2,8)	6 (2,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (2,4)	2 (0,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (2,4)	9 (4,2)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (0,9)	7 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (2,4)	1 (0,5)
<p>a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.</p> <p>b: Datenschnitt erfolgte zum 24.05.2017 (36 Monate), Abbrüche wegen UEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

B.2 – Nebenwirkungen Studie CA209-038**B.2.1 – Studie CA209-038 Studienteil 3**

Tabelle 27: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 20 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 3

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 13	Nivolumab N = 7
Gesamtrate UEs^b	13 (100)	7 (100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (84,6)	4 (57,1)
Übelkeit	8 (61,5)	3 (42,9)
Erbrechen	7 (53,8)	0 (0)
Diarrhoe	5 (38,5)	2 (28,6)
Abdominalschmerz	4 (30,8)	2 (28,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (84,6)	3 (42,9)
Ermüdung	9 (69,2)	2 (28,6)
Fieber	4 (30,8)	2 (28,6)
Asthenie	3 (23,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (69,2)	3 (42,9)
Dyspnoe	4 (30,8)	1 (14,3)
Husten	3 (23,1)	0 (0)
Untersuchungen	8 (61,5)	1 (14,3)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (23,1)	0 (0)
Lipase erhöht	3 (23,1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (61,5)	4 (57,1)
Pruritus	4 (30,8)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	4 (30,8)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (53,8)	2 (28,6)
Kopfschmerz	3 (23,1)	0 (0)
Schwindelgefühl	0 (0)	2 (28,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (46,2)	1 (14,3)
Appetit vermindert	3 (23,1)	0 (0)
Dehydratation	3 (23,1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (46,2)	2 (28,6)
Endokrine Erkrankungen	4 (30,8)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	3 (23,1)	0 (0)
Hypothyreose	3 (23,1)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 20 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 3 (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 13	Nivolumab N = 7
Augenerkrankungen	4 (30,8)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (30,8)	1 (14,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (23,1)	0 (0)
Anaemie	3 (23,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (23,1)	2 (28,6)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (23,1)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	3 (23,1)	0 (0)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.
b: UEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 28: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 3

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 13	Nivolumab N = 7
SOC^a		
PT^a		
Gesamtrate SUEs^b	9 (69,2)	1 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (38,5)	0 (0)
Kolitis	2 (15,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (23,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (15,4)	0 (0)
Fieber	2 (15,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (15,4)	0 (0)
<p>a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.</p> <p>b: SUEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 29: Häufige UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 3

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 13	Nivolumab N = 7
Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4^b	9 (69,2)	1 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (38,5)	0 (0)
Pankreatitis	2 (15,4)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (15,4)	0 (0)
Fieber	2 (15,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (15,4)	0 (0)
Untersuchungen	4 (30,8)	0 (0)
Lipase erhöht	3 (23,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (23,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (23,1)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (15,4)	0 (0)
<p>a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.</p> <p>b: UEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.</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; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Teil 3

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 13	Nivolumab N = 7
SOC^a		
PT^a		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	6 (46,2)	1 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (23,1)	0 (0)
Kolitis	2 (15,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (15,4)	0 (0)
Autoimmune Hepatitis	2 (15,4)	0 (0)
<p>a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.</p> <p>b: Abbrüche wegen UE wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

B.2.2 – Studie CA209-038 Studienteil 4

Tabelle 31: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 40 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 4

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 3	Nivolumab N = 7
	Gesamtrate UEs^b	3 (100)
Augenerkrankungen	3 (100)	4 (57,1)
Trockenes Auge	2 (66,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (100)	3 (42,9)
Übelkeit	3 (100)	2 (28,6)
Diarrhoe	2 (66,7)	1 (14,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (100)	1 (14,3)
Konjunktivitis	2 (66,7)	0 (0)
Untersuchungen	3 (100)	4 (57,1)
Lipase erhöht	3 (100)	1 (14,3)
Amylase erhöht	2 (66,7)	1 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (100)	5 (71,4)
Kopfschmerz	2 (66,7)	2 (28,6)
Schwindelgefühl	2 (66,7)	2 (28,6)
Dysästhesie	0 (0)	3 (42,9)
Endokrine Erkrankungen	2 (66,7)	2 (28,6)
Nebenniereninsuffizienz	2 (66,7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (66,7)	6 (85,7)
Fieber	2 (66,7)	2 (28,6)
Ermüdung	1 (33,3)	5 (71,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (66,7)	5 (71,4)
Appetit vermindert	2 (66,7)	1 (14,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (66,7)	4 (57,1)
Skelettmuskelschmerz	2 (66,7)	1 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (66,7)	4 (57,1)
Husten	1 (33,3)	3 (42,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (66,7)	6 (85,7)
Pruritus	1 (33,3)	4 (57,1)
Ausschlag	0 (0)	3 (42,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 40 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 4 (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.
b: UEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 32: SUEs nach SOC und PT (SOC oder PT \geq 1 Ereignis in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 4

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 3	Nivolumab N = 7
Gesamtrate SUEs^b	2 (66,7)	3 (42,9)
Untersuchungen	1 (33,3)	0 (0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (33,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (33,3)	1 (14,3)
Aphasie	1 (33,3)	0 (0)
Nystagmus	1 (33,3)	0 (0)
Dysästhesie	0 (0)	1 (14,3)
Hemiparese	0 (0)	1 (14,3)
Parästhesie	0 (0)	1 (14,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (14,3)
Anämie	0 (0)	1 (14,3)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (14,3)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (14,3)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	0 (0)	1 (14,3)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	1 (14,3)
<p>a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.</p> <p>b: SUEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 33: Häufige UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT ≥ 40 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 4

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 3	Nivolumab N = 7
Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4^b	3 (100)	5 (71,4)
Untersuchungen	3 (100)	1 (14,3)
Lipase erhöht	3 (100)	1 (14,3)
Amylase erhöht	2 (66,7)	0 (0)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.
b: UEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.

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;
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 34: Abbrüche wegen UEs nach SOC und PT (SOC oder PT ≥ 1 Ereignis in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab, Studie CA209-038, Studienteil 4

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 3	Nivolumab N = 7
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	1 (33,3)	2 (28,6)
Untersuchungen	1 (33,3)	1 (14,3)
Lipase erhöht	1 (33,3)	0 (0)
Thyreotropin im Blut erhöht	0 (0)	1 (14,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (14,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0)	1 (14,3)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Im Modul 4 und Modul 5 sind unterschiedliche MedDRA-Versionen genannt.
b: Abbrüche wegen UEs wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung verzeichnet.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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 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 pharmazeutischen 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 pharmazeutischen 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)?