

IQWiG-Berichte – Nr. 684

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

Dossierbewertung

Auftrag: A18-53
Version: 1.0
Stand: 29.11.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.08.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-53

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:

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

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:

- Ana Liberman
- Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nivolumab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT02388906, NCT00636168

Keywords: Nivolumab, Melanoma, Benefit Assessment, NCT02388906, NCT00636168

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.3.2.1 Studiendesigns der Studien 238 und 029	12
2.3.2.2 Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich	22
2.3.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Aussagesicherheit	29
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	30
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	30
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	31
2.4.3 Ergebnisse	32
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	39
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	39
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	41
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	42
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	45
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	45
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	45
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	45
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	45
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	49
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	49

2.7.2.3.2 Studienpool	51
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	52
2.7.2.5.1 Studiendesign und Population.....	52
2.7.2.5.2 Verzerrungspotenzial	53
2.7.2.5.3 Ergebnisse	54
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	62
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	62
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	62
2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	63
2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	64
2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	64
2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	64
2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	64
2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	64
3 Kosten der Therapie	65
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	65
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	65
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	65
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	65
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	70
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	70
3.2.1 Behandlungsdauer	70
3.2.2 Verbrauch	70
3.2.3 Kosten.....	70
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	71
3.2.6	Versorgungsanteile	71
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	71
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	72
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	72
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	72
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	73
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
5	Literatur	75
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	3
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo.....	15
Tabelle 8: Nachsorgeschema der in S3-Leitlinie empfohlenen routinemäßigen Diagnostik...	19
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo.....	21
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Gesamtpopulationen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	23
Tabelle 11: RFS-Überlebensraten im Brückenkomparator Ipilimumab	26
Tabelle 12: Angaben zum Verlauf der Studie (Gesamtpopulationen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo.....	27
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo.....	29
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo.....	31
Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo.....	32
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo ...	33
Tabelle 17: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	34
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten.....	40
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten.....	41
Tabelle 20: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
Tabelle 21: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	72
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	72
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.....	12
Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.....	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMFS	Distant Metastasis-Free Survival (Fernmetastasenfreies Überleben)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MEK	mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
MRT	Magnetresonanztomografie
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFS	Recurrence-Free Survival (Rezidivfreies Überleben)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ZDO	Zentrum für Dermatoonkologie
ZRMM	Zentralregister Malignes Melanom

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 27.08.2018 übermittelt.

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 Anhang. 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, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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 27.08.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten ^b
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Der G-BA spezifiziert nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2.1. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Üblicherweise erfolgt in der klinischen Praxis die Einstufung der Krankheitsschwere bei Melanomen anhand der American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation. Auch in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms wird diese Klassifikation zur Einordnung der Tumore und zur Strukturierung der Therapie- und Nachsorgeempfehlungen verwendet [3].

Das in der Tabelle 2 dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Krankheitsstadien III-IV gemäß der aktuellen Version 8 der AJCC-Klassifikation, wonach die Melanomerkrankung ab dem Stadium III durch die Lymphknotenbeteiligung und ab dem Stadium IV durch Fernmetastasierung gekennzeichnet ist [4].

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt deshalb einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Ipilimumab vor. Auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs geht jeweils 1 RCT ein.

Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab)

Die Studie CA209-238 (wird im Folgenden als 238 bezeichnet) ist eine noch laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. In der Studie wurde Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab untersucht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 15 Jahre, bei denen ein Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß AJCC (Version 7) vollständig reseziert wurde und die als frei von Erkrankung galten sowie in einem guten Allgemeinzustand entsprechend dem Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 waren. Jugendliche < 18 Jahren waren zwar laut Einschlusskriterien für den Einschluss in die Studie geeignet, jedoch wurden ausschließlich Erwachsene in die Studie eingeschlossen. In der Studie wurden in jedem Studienarm jeweils 453 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Der primäre Endpunkt der Studie ist rezidivfreies Überleben (RFS). Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Studie CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab)

Die Studie CA184-029 (wird im Folgenden als 029 bezeichnet) ist eine noch laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. In der Studie wurde Ipilimumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen ein Melanom im Stadium

- IIIA mit Metastasen > 1 mm,
- IIIB oder
- IIIC ohne In-transit-Metastasen

nach der AJCC-Klassifikation (Version 6) vollständig reseziert wurde und die als frei von der Erkrankung galten. Patientinnen und Patienten sollten in einem guten Allgemeinzustand entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1 sein. In der Studie wurden 457 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm und 476 Patientinnen und Patienten im Placeboarm im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Der primäre Endpunkt der Studie ist RFS. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms umfasst.

In der Studie 029 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet.

Die in der Studie 029 durchgeführte Untersuchungen umfassen nicht vollständig die Empfehlungen der S3-Leitlinie. Insbesondere die Sonographie der Lymphknoten und die Labordiagnostik des Tumormarkers S100B wurden anders als empfohlen nicht durchgeführt. Dagegen erfolgte die Schnittbildgebung häufiger als in der S3-Leitlinie empfohlen.

Trotz der Abweichungen von den Empfehlungen der S3-Leitlinie wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie 029 engmaschig und gezielt zur Erkennung von lokalen, regionalen und Fern-Rezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime in der Studie 029 als eine hinreichende Annäherung an die oben beschriebene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet wird.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen und daraus resultierende Auswertungspopulation für den indirekten Vergleich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studien 238 und 029 hinreichend ähnlich.

Jedoch besteht zwischen den Gesamtpopulationen der Studie 238 und 029 ein besonders relevanter Unterschied bei den Krankheitsstadien. In die Studie 238 wurden Patientinnen und Patienten im AJCC-Krankheitsstadium IIIB bis IV und in die Studie 029 IIIA bis IIIC eingeschlossen.

Insbesondere wird das Fehlen von Daten zum Krankheitsstadium IV, also zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen in der Studie 029 kritisch gesehen, da damit für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen vorliegen. Der pU legt auch keine Daten vor, die die Übertragbarkeit von Ergebnissen von Krankheitsstadien ohne Fernmetastasen auf fernmetastasierte Erkrankungsstadien belegen. Daher sind die jeweiligen Gesamtpopulationen nicht vergleichbar und für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht geeignet.

In der vorliegenden Bewertung wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogen. Jedoch ist dadurch das Anwendungsgebiet von Nivolumab im vorliegenden indirekten Vergleich nicht vollständig abgebildet. Es liegen ausschließlich Daten zu Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenbeteiligung (Stadium III), aber nicht mit Fernmetastasierung (Stadium IV) vor. Sämtliche Ergebnisse der Bewertung beziehen sich daher auf die Teilpopulation mit Krankheitsstadien IIIB und IIIC.

Zudem bestehen Unterschiede bei der Studiendauer der herangezogenen Datenschnitte sowie der Anwendungsdauer des Brückenkomparators.

Insgesamt werden die Teilpopulationen der Studien 238 und 029 aber als hinreichend ähnlich angesehen, sodass die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme mit Blick auf die eingeschlossenen Patientenpopulationen nicht infrage gestellt wird.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien 238 und 029 als niedrig eingestuft.

Da jedoch auf jeder Seite des indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und weder die Homogenität noch die Konsistenz (keine direkt vergleichende Studie) geprüft werden kann, liegt in dem indirekten Vergleich nur eine geringe Ergebnissicherheit vor. Daher können in der vorliegenden Situation maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial in den Studien 238 und 029 für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) durch das Vorliegen potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft. Für weitere Endpunkte liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen für die Studie 029 Ergebnisse aus der geplanten finalen Auswertung zum Datenschnitt vom 13.05.2016 vor, jedoch nur für die Gesamtpopulation. In der Studie 238 war die Auswertung des Gesamtüberlebens zu keinem der vorliegenden Datenschnitte geplant. Im Dossier liegen für diese Studie lediglich Angaben zur Anzahl der Todesfälle in den Studienarmen vor und wiederum nur auf Basis der Gesamtpopulation. Somit liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine ausreichenden Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt, der folgende Komponenten umfasst: lokale, regionale sowie Fern-Rezidive bzw. Metastasen und Tod wegen jeglicher Ursache. Auch in den ergänzend dargestellten Endpunkt RFS gehen die gleichen Komponenten ein. In der Studie 238 wurden zusätzlich neue primäre Melanome als Rezidiv gewertet.

Die in den kombinierten Endpunkt eingehenden Komponenten haben für die Patientinnen und Patienten deutlich unterschiedliche Bedeutungen. Aus diesem Grund sind Informationen über die Einzelkomponenten für die Interpretation der Ergebnisse des kombinierten Endpunkts notwendig. Für die Bewertung liegen jedoch ausschließlich Ergebnisse des kombinierten Endpunkts vor, nicht jedoch zu den einzelnen Komponenten. Ohne diese Angaben für die herangezogene Teilpopulation sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht interpretierbar.

Hinzu kommt, dass anhand der vorliegenden Angaben in Studienunterlagen davon ausgegangen wird, dass die Beobachtungsdauern zu vorliegenden Datenschnitten der Studien 238 und 029 sich relevant unterscheiden. Zwar liegen zu den tatsächlichen Beobachtungszeiten keine genauen Angaben vor. Die Datenschnitte beziehen sich aber einerseits auf eine geplante Mindeststudiendauer für die Patientinnen und Patienten von 24 Monaten (Studie 238) gegenüber andererseits 53 Monaten (Studie 029). Aufgrund dieses großen Unterschiedes sind die Beobachtungsdauern zu den vorliegenden Datenschnitten für den Endpunkt Rezidive nicht ähnlich genug für den indirekten Vergleich. Daher wäre für die Studie 029 der frühere Datenschnitt vom 17.12.2013 mit der medianen Beobachtungsdauer von 2,7 Jahren relevant. Es wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer zu diesem Datenschnitt näher an der Beobachtungsdauer in der Studie 238 liegt.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Zeit bis zur Verschlechterung der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLC-C30 um ≥ 10 Punkte liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür sind unterschiedliche Messstrategien für die Erfassung des Endpunktes in den Studien 238 und 029.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Zeit bis zur Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLC-C30 um ≥ 10 Punkte liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Begründung entspricht der für den Endpunkt Symptomatik.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

In beiden Studien 238 und 029 weisen die Endpunkte zu Nebenwirkungen, außer Abbruch wegen UEs, ein hohes Verzerrungspotenzial auf, daher wird für diese Endpunkte im indirekten Vergleich kein Anhaltspunkt für höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo abgeleitet. Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt anders als für die übrigen UE-Endpunkte keine potenziell informative Zensierung vor. Jedoch sind die vorliegenden Daten nicht plausibel und können nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab verwendet werden.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte zu spezifischen UEs, insbesondere auch zu immunvermittelten 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Der im Dossier vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist grundsätzlich geeignet für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten. Für keinen der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte liegen jedoch ausreichende bzw. verwertbare Daten vor. Für das Gesamtüberleben liegen Daten für nur eine der beiden Studien des indirekten Vergleichs vor, jedoch nicht für die herangezogene Teilpopulation, sondern für die Gesamtpopulation. Ein indirekter Vergleich von Nivolumab mit Beobachtendem Abwarten kann daher nicht durchgeführt werden. Für den kombinierten Endpunkt Rezidive liegen ausschließlich Daten zum Gesamtergebnis, aber nicht zu den ebenfalls notwendigen Einzelkomponenten vor. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich für SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials im indirekten Vergleich kein Zusatznutzen ableiten. Für andere Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion nicht belegt.

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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 als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten ^b
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten nicht weiter spezifiziert. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2.1. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Üblicherweise erfolgt in der klinischen Praxis die Einstufung der Krankheitsschwere bei Melanomen anhand der American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation. Auch in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms wird diese Klassifikation zur Einordnung der Tumore und zur Strukturierung der Therapie- und Nachsorgeempfehlungen verwendet [3].

Das in der Tabelle 4 dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Krankheitsstadien III-IV gemäß der aktuellen Version 8 der AJCC-Klassifikation, wonach die Melanomerkrankung ab Stadium III durch Lymphknotenbeteiligung und ab Stadium IV durch Fernmetastasierung gekennzeichnet ist [4].

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 30.06.2018)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 04.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 11.07.2018)

- Studienliste zu Ipilimumab (Stand zum 11.07.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.06.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.06.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 05.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Ipilimumab (letzte Suche am 13.09.2018)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert 2 Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. Für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3.1) wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Ipilimumab mit jeweils einer Studie auf jeder Seite des indirekten Vergleichs vor. Der pU begründet die Wahl des Brückenkomparators Ipilimumab damit, dass er im relevanten Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Nivolumab identifiziert hat und in dieser RCT Ipilimumab als Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU kommt daher für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkomparator ausschließlich Ipilimumab als Brückenkomparator infrage. In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien des indirekten Vergleichs eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Intervention vs. Brückenkomparator			
CA209-238	ja	ja	nein
CheckMate 238 (238 ^b)			
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator			
CA184-029 (029 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

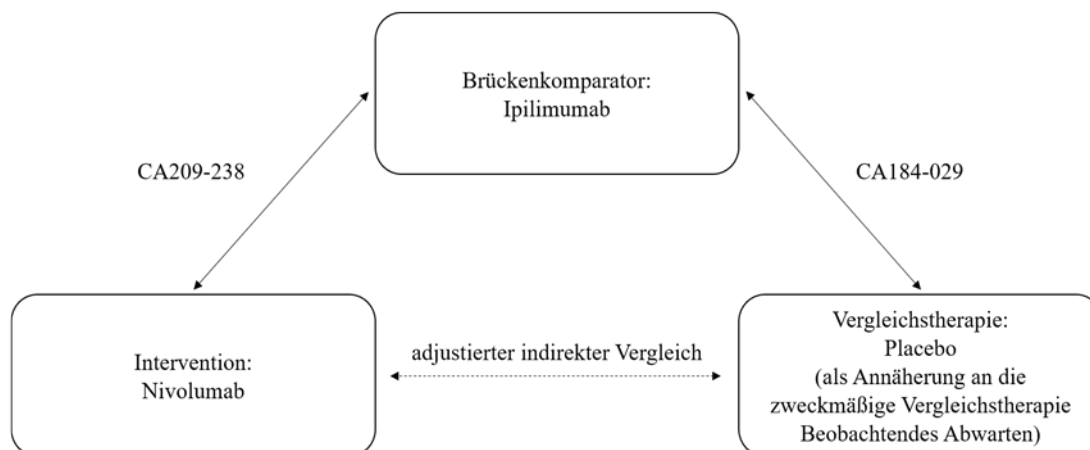


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

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

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Studiendesigns der Studien 238 und 029

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Intervention vs. Brückenkomparator						
238	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene (≥ 15 Jahre ^b) mit vollständig reseziertem Melanom, Stadium IIIB/C und IV ^c	Nivolumab (N = 453) Ipilimumab (N = 453) Für den indirekten Vergleich herangezogene Teilpopulation ^d : Nivolumab (N = 367) Ipilimumab (N = 366)	Screening: 28 Tage Behandlung: 1 Jahr bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Nachbeobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	130 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 03/2015–laufend ▪ Datenschnitt für rezidivfreies Überleben nach ~ 350 Ereignissen (≥ 18 Monate Beobachtung): 12.06.2017 ▪ Datenschnitt für rezidivfreies Überleben / fernmetastasenfreies Überleben (≥ 24 Monate Beobachtung): 14.12.2017 ^f ▪ geplante finale Analyse für rezidivfreies Überleben und Datenschnitt für Gesamtüberleben nach ~ 450 Ereignissen bzw. ≥ 36 Monate Beobachtung ▪ geplante finale Analyse für Gesamtüberleben nach ≥ 48 Monate Beobachtung (geplantes Studienende 11/2019)	primär: rezidivfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkompator: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkompator						
029	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit vollständig reseziertem Melanom, Stadium IIIA/B/C ^g	Ipilimumab (N = 475) Placebo (N = 476) Für den indirekten Vergleich herangezogene Teilpopulation ^d : Ipilimumab (N = 377) Placebo (N = 388)	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 3 Jahre bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Nachbeobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	92 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 06/2008–laufend ▪ Datenschnitt der primären Analyse für rezidivfreies Überleben nach 512 Ereignissen: 17.12.2013 ▪ Datenschnitt der finalen Analyse für Gesamtüberleben, fernmetastasenfreies Überleben und rezidivfreies Überleben (≥ 53 Monaten Beobachtung): 13.05.2016 (geplantes Studienende 12/2018)	primär: rezidivfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: Es wurden keine Jugendlichen < 18 Jahre eingeschlossen.</p> <p>c: Klassifikation gemäß AJCC (Version 7)</p> <p>d: Die Gesamtpopulationen der Studien 238 und 029 sind aufgrund von unterschiedlichen Einschlusskriterien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht hinreichend ähnlich. In der Studie 238 waren Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA und in der Studie 029 im Stadium IV ausgeschlossen. Für den indirekten Vergleich wird daher die überlappende Teilpopulation der Patientinnen und Patienten in den Stadien IIIB/IIIC herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.2.2).</p> <p>e: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben</p> <p>f: aufgrund einer Anforderung der Zulassungsbehörde</p> <p>g: Klassifikation gemäß AJCC (Version 6)</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator	Vor- und Begleitbehandlung
Intervention vs. Brückenkomparator			
238	Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen + Ipilimumab-Placebo alle 3 Wochen für 4 Dosen, ab Woche 24 alle 12 Wochen	Ipilimumab, 10 mg/kg KG i. v., alle 3 Wochen für 4 Dosen, ab Woche 24 alle 12 Wochen + Nivolumab-Placebo alle 2 Wochen	<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante Interferontherapie, wenn sie ≥ 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen war ▪ Resektion des Melanoms ≤ 12 Wochen vor Randomisierung ▪ systemische Kortikosteroide (≥ 10 mg/Tag) bis ≤ 14 Tage vor Studienbeginn ▪ adjuvante Strahlentherapie nach Resektion von ZNS Metastasen^a <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische oder lokale Therapien zur Behandlung des Melanoms ▪ Strahlentherapie ▪ Radiopharmazeutika <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide (Darreichungsformen mit minimaler systemischer Absorption), systemische Kortikosteroide nur sehr eingeschränkt ▪ intravitreale Injektionen von VEGF-Inhibitoren (Makuladegeneration) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva ▪ Immunsuppressive Dosen systemischer Kortikosteroide ▪ andere systemische anti-neoplastische Therapien
	keine Dosisänderung ^b erlaubt für Nivolumab und Ipilimumab		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator	Vor- und Begleitbehandlung
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator			
029	Placebo i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen, ab Woche 24 alle 12 Wochen keine Dosisänderung ^c erlaubt für Placebo und Ipilimumab	Ipilimumab 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen für 4 Dosen, ab Woche 24 alle 12 Wochen	Erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Resektion der betroffenen Lymphknoten ≤ 12 Wochen vor Randomisierung ▪ Resektion des Melanoms Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Strahlentherapie im Bereich der Lymphknoten-Dissektion ▪ Interferon, Onkologika, immunsuppressive Wirkstoffe (außer zur Behandlung von UE), systemische Kortikosteroide (außer während der Studie aufgetretene Endokrinopathien, die eine stabile Dosis wie Hydrocortison benötigen) ▪ Ipilimumab ▪ andere Prüfpräparate innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Impfstoffe bis zu 4 Wochen vor Beginn und nach Ende der Studienmedikation
<p>a: Betrifft nicht die im indirekten Vergleich herangezogene Teilpopulation (Krankheitsstadien IIIB/IIIC). b: Aussetzen der Dosis aufgrund von UEs und nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. Anpassung der Dosis bei Gewichtsänderung ≥ 10 % gegenüber Baseline möglich c: Aussetzen einer Dosis aufgrund von UE und nach Einschätzung des Prüfarztes möglich CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Endothelwachstumsfaktor (Vascular endothelial Growth Factor); vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem</p>			

Studie 238 (Nivolumab vs. Ipilimumab)

Die Studie 238 ist eine noch laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. In der Studie wurde Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab untersucht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 15 Jahre, bei denen ein Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß AJCC (Version 7) [5] vollständig reseziert wurde und die als frei von Erkrankung galten sowie in einem guten Allgemeinzustand entsprechend dem Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 waren. Jugendliche < 18 Jahren waren zwar laut Einschlusskriterien für den Einschluss in die Studie geeignet, jedoch wurden ausschließlich Erwachsene in die Studie eingeschlossen.

In der Studie wurden in jedem Studienarm jeweils 453 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status und Krankheitsstadium gemäß AJCC.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Nivolumab entsprechend der Fachinformation [6]. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten ein Placebo nach dem Behandlungsschema der Vergleichsintervention Ipilimumab. Im Vergleichsarm wurde Ipilimumab und ein Placebo für Nivolumab verabreicht (siehe Tabelle 7). Ipilimumab ist in Deutschland in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Die Behandlungsdauer war in beiden Studienarmen entsprechend der Fachinformation von Nivolumab auf 1 Jahr beschränkt. Patientinnen und Patienten wurden bis zum Rezidiv oder dem Auftreten nicht akzeptabler anhaltender Toxizität behandelt. Bezüglich der Folgetherapie nach Rezidiv gab es keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist rezidivfreies Überleben (RFS). Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Vorliegende Daten und Datenschnitte

In der Studie 238 wurden bis dato insgesamt 2 Datenschnitte durchgeführt.

Bei dem 1. Datenschnitt (12.06.2017) handelt es sich um eine Interimsanalyse für RFS, die durchgeführt wurde, nachdem alle Patientinnen und Patienten mindestens 18 Monate beobachtet wurden. Zu diesem Datenschnitt stellt der pU Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten, außer zum Gesamtüberleben, dar. Der Datenschnitt wurde mit dem 18. Protokollamendment und damit circa 5 Monate vor der Durchführung geplant.

Der 2. Datenschnitt (14.12.2017) wurde post hoc auf Anfrage der Zulassungsbehörde 6 Monate nach dem 1. Datenschnitt (≥ 24 Monate Beobachtungsdauer) durchgeführt und umfasst lediglich Daten zu RFS und DMFS.

In der vorliegenden Bewertung wird für alle relevanten Endpunkte außer Rezidive der 1. Datenschnitt herangezogen. Für Rezidive wird der 2. Datenschnitt mit der längeren Beobachtungsdauer herangezogen.

Für die Studie 238 sind weitere Datenschnitte geplant. Die finale Analyse der Rezidive soll stattfinden, nachdem Patientinnen und Patienten mindestens 36 Monate beobachtet wurden, voraussichtlich in November 2018. Eine finale Analyse für das Gesamtüberleben ist bei einer Mindestbeobachtung von 48 Monaten geplant.

Studie 029 (Placebo vs. Ipilimumab)

Die Studie 029 ist eine noch laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. In der Studie wurde Ipilimumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen ein Melanom im Stadium

- IIIA mit Metastasen > 1 mm,

- IIIB oder
- IIIC ohne In-transit-Metastasen

nach der AJCC-Klassifikation (Version 6) vollständig reseziert wurde und die als frei von der Erkrankung galten. Patientinnen und Patienten sollten in einem guten Allgemeinzustand entsprechend ECOG-PS von 0 oder 1 sein.

In der Studie wurden 475 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm und 476 Patientinnen und Patienten im Placeboarm im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Krankheitsstadium gemäß AJCC und Region.

Die Behandlung erfolgte wie in der Tabelle 7 dargestellt bis zum Auftreten eines Rezidivs oder nicht akzeptabler anhaltender Toxizität. Die Behandlungsdauer war in beiden Studienarmen auf 3 Jahre festgelegt. Bezüglich der Folgetherapie nach Rezidiv gab es keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist RFS. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Vorliegende Daten und Datenschnitte

Insgesamt wurden im Laufe der Studie 029 bis dato mehrere Datenschnitte durchgeführt. Der erste, a priori geplante Datenschnitt für die Auswertung der Rezidive wurde am 17.12.2013 durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer lag in diesem Datenschnitt bei 2,7 Jahren. Im Modul 4 I des Dossiers liegen für die Studie 029 Daten zum aktuellsten Datenschnitt vom 13.05.2016 vor. Der Datenschnitt war als finale Auswertung zu Gesamtüberleben und DMFS geplant. Zu dieser Analyse lag die geplante Beobachtungsdauer für alle Patientinnen und Patienten bei mindestens 53 Monaten. Der pU stellt zu diesem Datenschnitt Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten dar. Für die Studie 029 werden Daten zu allen Endpunkten, außer Rezidive, aus diesem Datenschnitt herangezogen.

Für den Endpunkt Rezidive wird der Datenschnitt vom 17.12.2013 herangezogen. Für die Begründung siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.5.3.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms [3] umfasst.

Gemäß S3-Leitlinie soll die Nachsorge risikoadaptiert erfolgen, d. h. unter Berücksichtigung von Faktoren wie Zeit seit der Primärdiagnose und Krankheitsstadium nach AJCC. Dabei

empfiehlt die S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet der vorliegenden Bewertung zur Früherkennung von Rezidiven bzw. Metastasen sowie Zweitmelanomen neben einer regelmäßigen gezielten Selbstuntersuchung die in Tabelle 8 dargestellten diagnostischen Untersuchungen.

Tabelle 8: Nachsorgeschema der in S3-Leitlinie empfohlenen routinemäßigen Diagnostik [3]

Untersuchung	Zeit seit der Primärdiagnose		
	Jahr 1–3	Jahr 4 + 5	Jahr 6–10
Körperliche Untersuchung	alle 3 Monate	alle 3 Monate	alle 6 Monate
Bildgebende Untersuchungen ^a	alle 6 Monate	_ ^b	_ ^b
Lymphknotenultraschall	alle 3 Monate	alle 6 Monate	_ ^b
Tumormarker S100B	alle 3 Monate	alle 6 Monate	_ ^b

a: Schnittbildgebung (CT oder MRT)
b: keine allgemeine Empfehlung für routinemäßige Durchführung angegeben

In der Studie 029 durchgeführte Untersuchungen zur Bewertung des Krankheitsstatus

In der Studie 029 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Folgende Untersuchungen zur Bewertung des Krankheitsstatus bzw. Erkennung von Rezidiven und Metastasen wurden in der Studie 029 durchgeführt:

- Körperliche Untersuchung
- CT des Brust-, Bauch- und Becken-Bereichs und / oder MRT (sowie Hals-CT und / oder MRT des Kopf- und Hals-Bereichs bei entsprechenden Primärtumoren)
- Zytologische und histologische Untersuchungen bei auffälligen kutanen Befunden

Die Untersuchungen wurden alle 12 Wochen (\pm 2 Wochen) für 3 Jahre ab der Randomisierung und danach alle 24 Wochen bis zum Ende der Studie oder dem Auftreten von Fern-Rezidiven durchgeführt. Inwiefern während der körperlichen Untersuchung beispielsweise Sonografie der Resektionsstelle oder der Lymphknoten erfolgte, ist in den Studienunterlagen nicht beschrieben. Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen wurden als Verfahren zur Bestätigung eines Rezidivs nicht akzeptiert. Nach einer Bestätigung des Auftretens des Fern-Rezidivs wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt und der Überlebensstatus wurde telefonisch erfasst. Bei Patientinnen und Patienten, die 5 Jahre nach der Randomisierung kein Rezidiv hatten wurde die körperliche Untersuchung jährlich durchgeführt und weitere bildgebende Diagnostik eingestellt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie 029

Die in der Studie 029 durchgeführten Untersuchungen umfassen nicht vollständig die Empfehlungen der S3-Leitlinie. Insbesondere die Sonografie der Lymphknoten und die

Labordiagnostik des Tumormarkers S100B wurden anders als empfohlen nicht durchgeführt. Dagegen erfolgte die Schnittbildgebung häufiger als in der S3-Leitlinie empfohlen.

Trotz der Abweichungen von den Empfehlungen der S3-Leitlinie wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie 029 engmaschig und gezielt zur Erkennung von lokalen, regionalen und Fern-Rezidiven untersucht, sodass das Untersuchungsregime in der Studie 029 als eine hinreichende Annäherung an die oben beschriebene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet wird.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung beider Studien (238 und 029)

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
238	
Mortalität	
Gesamtüberleben	maximal 5 Jahre bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie
Morbidität	
Rezidive	maximal 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines lokalen, regionalen oder Fern-Rezidivs, eines neuen Melanoms, Tod oder Beendigung der Studie
EORTC QLQ-C30 (Symptome) ^a	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei Studienabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 84 ± 7 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionen) ^b	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei Studienabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 84 ± 7 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	Nachbeobachtungszeitraum von 100 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
029	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie
Morbidität	
Rezidive	bis zum Auftreten eines lokalen, regionalen oder Fern-Rezidivs oder Tod oder Beendigung der Studie
EORTC QLQ-C30 (Symptome) ^a	bis zu 2 Jahren unabhängig vom Krankheitsverlauf
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionen) ^b	bis zu 2 Jahren unabhängig vom Krankheitsverlauf
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	Nachbeobachtungszeitraum von 70 Tagen ^c nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<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: Spätere Toxizitäten wurden auch über die 2. Nachbeobachtungsvisite hinaus dokumentiert. Es liegen Angaben dazu vor, dass die Nebenwirkungen > 360 Tage nach der letzten Dosis erfasst wurden, jedoch nicht wie lange insgesamt die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgen sollte. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>	

In beiden Studien wurde die Nachbeobachtung für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie geplant. Beide Studien befinden sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase. Voraussichtliches Ende der Studie 238 ist November 2019 und der Studie 029 Dezember 2018.

In der Studie 238 erfolgte die Nachbeobachtung zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (beide erhoben über den European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire-Core 30 [QLQ-C30]) 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 Nachbeobachtungsvisite erfolgen. Die Nachbeobachtung zu Nebenwirkungen erfolgte bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Die Beobachtungszeiten in der Studie 238 sind für die Endpunkte zum EORTC QLQ-C30 (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 2 Nachbeobachtungsvisiten bzw. 100 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die 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.

In der Studie 029 wurden die Endpunkte zum EORTC QLQ-C30 über 2 Jahre, unabhängig vom Krankheitsverlauf erhoben. Jedoch deckt dieser Zeitraum nicht die geplante Behandlungsdauer von 3 Jahren und demnach auch nicht den gesamten Studienzeitraum ab. Somit sind die Beobachtungszeiten für Endpunkte zum EORTC QLQ-C30 auch in der Studie 029 systematisch verkürzt. Dagegen wurden die Nebenwirkungen nach einem Therapieabbruch oder -ende auch nach dem Nachbeobachtungszeitraum von 70 Tagen im Rahmen einer Post-Studienbefragung weiter erhoben. Jedoch liegen keine Angaben dazu vor wie lange insgesamt diese Post-Studienbefragung von Nebenwirkungen erfolgen sollte, bzw. ob sie bis zum Studienende durchgeführt wurde.

2.3.2.2 Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich

In der folgenden Beschreibung der Studien wird insbesondere auf die Ähnlichkeitsaspekte, die für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs relevant sind, eingegangen.

Patientencharakteristika und Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Gesamtpopulationen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Charakteristika Kategorie	238		029	
	Nivolumab	Ipilimumab	Ipilimumab	Placebo
	N ^a = 453	N ^a = 453	N ^a = 475	N ^a = 476
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (13)	54 (14)	51 (13)	52 (13)
< 65, n (%)	333 (73,5)	339 (74,8)	395 (83,2)	389 (81,7)
≥ 65 – < 75, n (%)	103 (22,7)	101 (22,3)	69 (14,5)	77 (16,2)
≥ 75, n (%)	17 (3,8)	13 (2,9)	11 (2,3)	10 (2,1)
Geschlecht [w / m], %	43/57	41/59	38/62	38/62
Ethnie, n (%)				
kaukasisch	425 (93,8)	434 (95,8)	470 (98,9)	476 (100,0)
andere	28 (6,2)	19 (4,2)	5 (1,1)	(0)
Region, n (%)				
Westeuropa	227 (50,1)	226 (49,9)	295 (62,1)	297 (62,4)
Osteuropa	40 (8,8)	30 (6,6)	42 (8,8)	43 (9,0)
USA + Kanada	126 (27,8)	131 (28,9)	119 (25,1)	118 (24,8)
Rest der Welt	60 (13,2)	66 (14,6)	19 (4)	18 (3,8)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)				
IIIA	0 (0)	0 (0)	98 (20,6)	88 (18,5)
IIIB	163 (36,0)	148 (32,7)	213 (44,8)	207 (43,5)
IIIC	204 (45,0)	218 (48,1)	164 (34,5)	181 (38,0)
IV	82 (18,1)	87 (19,2)	0 (0)	0 (0)
In-transit Metastasen ^b , n (%)	167 (36,9) ^{c, d}	161 (35,5) ^{c, d}	0 (0)	1 (0,2)
Ulzeration des Primärtumors, n (%)	153 (33,8)	135 (29,8)	197 (41,5)	203 (42,6)
PD-L1-Status, n (%)				
positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	152 (33,6)	154 (34,0)	k. A.	k. A.
negativ (< 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	275 (60,7)	286 (63,1)	k. A.	k. A.
nicht quantifizierbar/ unbekannt	26 (5,7) ^c	13 (2,9) ^c	k. A.	k. A.
Zeit seit der Tumorresektion [Wochen], MW (SD)	8,8 (2,6)	9,1 (3,2)	9,3 (2,2)	9,2 (2,3)
ECOG				
0	413 (91,2)	405 (89,4)	445 (93,7)	448 (94,1)
1	40 (8,8)	48 (10,6)	29 (6,1)	28 (5,9)
2	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	177 (39,2) ^c	331 (73,1) ^c	408 (86,6) ^c	331 (69,8) ^c
Studienabbruch, n (%)	59 (13,1) ^e	74 (16,3) ^e	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Gesamtpopulationen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: betrifft Patientinnen und Patienten im Stadium III</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Für 31 % der Patientinnen und Patienten wird der Status nicht berichtet.</p> <p>e: Darin sind 44 bzw. 45 Todesfälle enthalten.</p> <p>k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

Ähnlichkeit der Studienpopulationen und daraus resultierende Auswertungspopulation für den indirekten Vergleich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studienamen ausgewogen und zwischen den Studien 238 und 029 hinreichend ähnlich. In beiden Studien war die Mehrheit der Patientinnen und Patienten männlich, im Mittel etwa 54 bzw. 52 Jahre alt und hauptsächlich kaukasischer Abstammung. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, zeigte vor der Resektion eine Erkrankung im AJCC-Stadium IIIB und IIIC und hatte einen ECOG-PS von 0. Alle Patientinnen und Patienten in beiden Studien hatten ein vollständig reseziertes Melanom mit einer vergleichbaren Zeit zwischen der Resektion und Randomisierung von etwa 9 Wochen. In beiden Studien haben jeweils mehr Patientinnen und Patienten die Behandlung im Ipilimumab-Arm abgebrochen, mit etwas mehr Therapieabbrüchen im Brückenkomparator-Arm der Studie 029.

Zusammengefasst waren die Patientencharakteristika der Studien 238 und 029 bis auf folgende Punkte vergleichbar.

Ein besonders relevanter Unterschied zwischen den Patientenpopulationen besteht bei den Krankheitsstadien. In die Studie 238 wurden Patientinnen und Patienten im AJCC-Krankheitsstadium IIIB bis IV und in die Studie 029 der Stadien IIIA bis IIIC eingeschlossen (siehe Tabelle 10), sodass zwischen den Studien folgender Unterschied besteht:

- Studie 238: keine Daten zum Krankheitsstadium IIIA
- Studie 029: keine Daten zum Krankheitsstadium IV.

Insbesondere wird das Fehlen von Daten zum Krankheitsstadium IV, also zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen in der Studie 029 kritisch gesehen, da damit für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen vorliegen. Der pU legt auch keine Daten vor, die die Übertragbarkeit von Ergebnissen von Krankheitsstadien ohne Fernmetastasen auf fernmetastasierte Erkrankungsstadien belegen. Daher sind die jeweiligen Gesamtpopulationen nicht vergleichbar und für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht geeignet.

Der pU legt für den adjustierten indirekten Vergleich zusätzlich zu den jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien Auswertungen vor, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten in Krankheitsstadien IIIB und IIIC – also den überlappenden Krankheitsstadien - eingeschlossen wurden.

Daher wird in der vorliegenden Bewertung die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogen. Separat für diese Teilpopulation liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika vor, die für die Bewertung der Ähnlichkeit zwischen den Studien notwendig sind. Die Ähnlichkeitsprüfung erfolgt daher annäherungsweise auf Grundlage der Gesamtpopulationen. Dennoch geht aus den Studienunterlagen hervor, dass auch zwischen den herangezogenen Teilpopulationen der jeweiligen Studien Unterschiede bestehen. In der Studie 029 wurden entsprechend den Ausschlusskriterien keine Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIC eingeschlossen, bei denen vor der Resektion In-transit-Metastasen vorlagen. Dagegen gab es in der Studie 238 eine solche Einschränkung nicht und es wiesen vor der Resektion etwa 36 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation In-transit-Metastasen auf. Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten in Krankheitsstadium IIIC liegt in der Studie 238 etwas höher als in der Studie 029. Es lässt sich daher nicht ausschließen, dass die Studie 238 auch in der Teilpopulation Patientinnen und Patienten mit einer etwas schlechteren Prognose umfasst als in der Studie 029. Da sich aber für den Brückenkomparator Ipilimumab vergleichbare Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben nach 12 und 24 Monaten zeigen (siehe Tabelle 11), werden die Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen als nicht so schwerwiegend eingestuft, dass sie die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme infrage stellen. Die Teilpopulationen werden daher für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs als hinreichend ähnlich betrachtet.

Jedoch wird durch das Heranziehen der beschriebenen Teilpopulationen das Anwendungsgebiet von Nivolumab im vorliegenden indirekten Vergleich nicht vollständig abgebildet. Es liegen ausschließlich Daten zu Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenbeteiligung (Stadium III), aber nicht mit Fernmetastasierung (Stadium IV) vor. Sämtliche Ergebnisse der Bewertung beziehen sich daher auf die Teilpopulation mit Krankheitsstadien IIIB und IIIC.

Tabelle 11: RFS-Überlebensraten im Brückenkomparator Ipilimumab

Endpunkt Studie Erhebungszeitpunkt	Ipilimumab	
	N	RFS-Überlebensraten in % [95 %-KI] ^a
Rezidivfreies Überleben		
238 ^b		
12 Monate	453	60,0 [55,2; 64,5]
24 Monate	453	50,2 [45,3; 54,8]
029		
12 Monate	475	64,7 [60,2; 68,9]
24 Monate	475	52,1 [47,3; 56,6]

a: Überlebensraten basieren auf Kaplan-Meier Schätzern.
b: Datenschnitt vom 12.06.2017
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 12 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 12: Angaben zum Verlauf der Studie (Gesamtpopulationen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo

Studie		
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Intervention vs. Brückenkomparator		
238	Nivolumab N = 452	Ipilimumab N = 453
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	11,50 [0,0; 14,5]	2,73 [0,0; 12,2]
Mittelwert (SD)	8,96 (3,73)	5,17 (4,44)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
rezidivfreies Überleben	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-C30	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator		
029	Ipilimumab N = 471	Placebo N = 474
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	2,1 [0; 39]	13,8 [0; 44]
Mittelwert (SD)	9,6 (12,63)	17,5 (14,51)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
rezidivfreies Überleben	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-C30	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Sowohl zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien 238 und 029 als auch zwischen den Studien bestehen Unterschiede bei den Behandlungsdauern in der Gesamtpopulation. In beiden Studien wurden Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm wesentlich kürzer behandelt als im Nivolumab- bzw. Placeboarm. Vorzeitige Behandlungsabbrüche waren in den Ipilimumab-Armen beider Studien hauptsächlich auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen.

Ähnlichkeit der Studiendauern

Insgesamt unterscheiden sich zudem die Datenschnitte beider Studien in ihrer Beobachtungszeit. Genaue Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungszeiten liegen nicht vor. Die Datenschnitte beziehen sich aber einerseits auf eine Mindeststudiendauer von 18 bzw. 24 Monaten (Studie 238) gegenüber 53 Monaten (Studie 029). Es muss daher für die vorliegende Bewertung geprüft werden, ob endpunktspezifisch die Beobachtungsdauer hinreichend ähnlich

ist und die Auswertungen in eine gemeinsame Analyse für den indirekten Vergleich herangezogen werden können. Das betrifft insbesondere den Endpunkt Rezidive, der auch über das Behandlungsende hinaus weiter beobachtet wurde.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Zwischen den Designs der Studien 238 und 029 bestehen Unterschiede hinsichtlich der geplanten Behandlungsdauer. Während in der Studie 238 die Behandlung auf maximal 1 Jahr begrenzt war, sollten die Patientinnen und Patienten in der Studie 029 insgesamt 3 Jahre behandelt werden, wenn kein Rezidiv oder nicht akzeptable, anhaltende Toxizität auftrat (siehe Tabelle 6). Etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten in der Studie 029 wurden > 1 Jahr mit Ipilimumab behandelt. Zwar besteht zwischen den Studien-Armen des Brückenkomparators Ipilimumab der Studien 238 und 029 kein relevanter Unterschied in der medianen Behandlungsdauer, jedoch zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der mittleren Behandlungsdauer. In der Studie 029 wurden die Patientinnen und Patienten im Mittel etwa doppelt so lange mit Ipilimumab behandelt wie in der Studie 238 (Tabelle 9).

Es ist jedoch nicht ersichtlich, dass sich die unterschiedliche Behandlungsdauer maßgeblich auf die Ergebnisse im Brückenkomparator-Arm auswirken und die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators infrage stellen. Beispielsweise sind die RFS-Raten im Brückenkomparator-Arm zu 2 Zeitpunkten im Studienverlauf konsistent vergleichbar (siehe RFS-Überlebensraten zu 24 Monaten in der Tabelle 11).

Zeiträume der Studiendurchführung

Wie in der Tabelle 6 dargestellt wurde die Studie 238 im Jahr 2015 gestartet und alle Patientinnen und Patienten wurden innerhalb weniger Monate in die Studie eingeschlossen. Die Studie 029 wurde im Jahr 2008 gestartet und die Rekrutierungsphase dauerte bis 2011. Zum Zeitpunkt des Auftretens der meisten Rezidive in der Studie 029 war der Großteil der aktuell verfügbaren Wirkstoffe für die Behandlung eines fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanoms aus den Wirkstoffklassen der MEK-, BRAF- und Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie entsprechende Wirkstoffkombinationen nicht zugelassen und stand den Patientinnen und Patienten nicht in einem relevanten Umfang zur Verfügung, allenfalls im Rahmen von klinischen Studien. Dagegen waren zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie 238 alle aktuell verfügbaren Wirkstoffe zugelassen und konnten bei Bedarf eingesetzt werden. Dadurch bildet die Studie 029 nicht die aktuelle Situation hinsichtlich der Folgetherapien für fortgeschrittene Melanom-Stadien ab.

Dieser Unterschied betrifft insbesondere die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Im fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Stadium eingesetzte Folgetherapien können sich maßgeblich auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auswirken. Dies betrifft ebenfalls unerwünschte Ereignisse von Folgetherapien, sofern diese in die Nachbeobachtungsphase fallen.

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich

In der Prüfung der Ähnlichkeit der beiden Studien zeigen sich Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie beim Studiendesign (Ähnlichkeit des Brückenkomparators, unterschiedliche Studiendauer und Zeiträume der Studiendurchführung). Die Unterschiede im Design führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme verworfen werden muss. Es muss jedoch endpunktspezifisch geprüft werden, welche Auswirkungen diese Unterschiede haben. Dies wird in den Abschnitten 2.4.3 und 2.7.2.5.3 für die einzelnen Endpunkte separat beschrieben. Die Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen lassen sich durch Beschränkung auf die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien IIIB und IIIC weitgehend beheben.

Insgesamt führen die beschriebenen Unterschiede nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich als nicht erfüllt eingestuft wird.

2.3.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Aussagesicherheit

Tabelle 13 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Verblindung						Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Ergebnisunabhängige Berichterstattung		
Intervention vs. Brückenkomparator								
238	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator								
029	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus								

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien 238 und 029 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Da auf jeder Seite des indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und weder die Homogenität noch die Konsistenz (keine direkt vergleichende Studie) geprüft werden kann, liegt in dem indirekten Vergleich nur eine geringe Ergebnissicherheit vor. Daher können in der vorliegenden Situation maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.5.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (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 2.7.2.5.3).

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Rezidive	Symptomatik ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Immunvermittelte UEs ^c
Intervention vs. Brückenkomparator								
238	nein ^d	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja ^e	nein ^e	ja ^e	nein ^e
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator								
029	nein ^d	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja ^e	nein ^e	ja ^e	nein ^e
<p>a: gemessen über die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30</p> <p>b: gemessen über die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30</p> <p>c: UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) oder SUE</p> <p>d: der pU hat für die Studie 238 keine Daten vorgelegt. Für die Studie 029 liegen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation vor.</p> <p>e: keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.5.3 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>								

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Rezidive	Symptomatik ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^b	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Immunvermittelte UEs
Intervention vs. Brückenkomparator									
238	N	_c	_d	_d	_d	H ^e	_d	H ^e	_d
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator									
029	N	_c	_d	_d	_d	H ^e	_d	H ^e	_d
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: Der pU hat für die Studie 238 keine Daten vorgelegt (siehe Abschnitt 2.4.3 und 2.7.2.5.3). Für die Studie 029 liegen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation vor. d: keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vorhanden (siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.5.3) e: hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

In den Studien 238 und 029 wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) durch das Vorliegen potenziell informativer Zensurierung als hoch eingestuft. Für weitere Endpunkte liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.5.3).

Diese Einschätzung stimmt nicht mit der des pU überein. Abweichend von der vorliegenden Bewertung leitet der pU für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in beiden Studien des indirekten Vergleichs jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ab.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 und Tabelle 17 enthalten die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Ipilimumab und zum Vergleich von Placebo mit Ipilimumab sowie die Ergebnisse zu dem auf diesen Studien basierenden adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IIIB und IIIC nach vollständiger Resektion. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch

eigene Berechnungen ergänzt. Dargestellt sind Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die in beiden Studien des indirekten Vergleichs erhoben wurden bzw. für die verwertbare Daten vorliegen.

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
Rezidive					
Nivolumab vs. Ipilimumab 238 ^a	368	135 (36,7)	366	174 (47,5)	.. ^b
Placebo vs. Ipilimumab – Datenschnitt (17.12.2013) ^{c, d}					
029 ^a	388	258 (66,5)	377	200 (53,1)	.. ^b
Placebo vs. Ipilimumab – Datenschnitt (13.05.2016) ^{e, f} (ergänzend dargestellt)					
029 ^a	388	269 (69,3)	377	218 (57,8)	.. ^b
Adjustierter indirekter Vergleich^g mit dem Datenschnitt vom 17.12.2013 der Studie 029:					
Nivolumab vs. Placebo		Keine verwertbaren Daten ^b			
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert		
RFS (ergänzend dargestellt)		Keine verwertbaren Daten ^b			
<p>a: Angaben zu Krankheitsstadien IIIB und IIIC</p> <p>b: Vergleich nicht interpretierbar wegen fehlender Angaben zu Einzelkomponenten.</p> <p>c: mediane Beobachtungsdauer lag bei 2,7 Jahre, 99,7 % der Patientinnen und Patienten wurden ≥ 2 Jahre beobachtet</p> <p>d: Ohne Anpassung an die Zensierungsregeln der Studie 238.</p> <p>e: Entsprechend der Planung sollte der Datenschnitt nach ≥ 53 Monaten Beobachtung durchgeführt werden. Es liegen keine Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer vor.</p> <p>f: Auswertung mit der Anpassung der Daten aus der Studie 029 an die Zensierungsregeln der Studie 238 (Abschnitt 2.7.2.5.3). Die Anpassung der Zensierungsregeln betrifft in der Studie 029 9 bzw. 3 Ereignisse. RR ohne Anpassung der Zensierungsregeln: 1,22 [1,10; 1,36]; $p < 0,001$.</p> <p>g: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [7]</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Tabelle 17: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied 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					
Gesamt mortalität					
Nivolumab vs. Ipilimumab 238 ^a		k. A.		k. A.	k. A.
Placebo vs. Ipilimumab 029 ^b		k. A.		k. A.	k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Nivolumab vs. Placebo		k. A.		k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Nebenwirkungen^d					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Nivolumab vs. Ipilimumab 238	366	k. A. 357 (97,5)	366	k. A. 361 (98,6)	
Placebo vs. Ipilimumab 029	387	k. A. 344 (88,9)	373	k. A. 366 (98,1)	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied 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 (%)	
SUEs					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238	366	k. A. 72 (19,7)	366	k. A. 169 (46,2)	k. A.
Placebo vs. Ipilimumab					
029	387	k. A. 85 (22,0)	373	k. A. 198 (51,3)	k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Nivolumab vs. Placebo					
- ^e					
Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238	366	k. A. 108 (29,5)	366	k. A. 225 (61,5)	k. A.
Placebo vs. Ipilimumab					
029	387	k. A. 102 (26,4)	373	k. A. 205 (55,0)	k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^c:					
Nivolumab vs. Placebo					
- ^e					
Abbruch wegen UEs					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Immunvermittelte UEs					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: Auswertung zum Gesamtüberleben war zum Datenschnitt nicht geplant, es liegen keine Daten vor. Für die Gesamtpopulation liegen Daten zu Todesfällen, die im Rahmen von Nebenwirkungen erfasst wurden, vor. Im Nivolumab-Arm sind 44 (9,7 %) und im Ipilimumab-Arm 45 (9,9 %) Patientinnen und Patienten verstorben. Für die herangezogene Teilpopulation liegen entsprechende Daten nicht vor.</p> <p>b: Für die herangezogene Teilpopulation liegen keine Daten vor. In der Gesamtpopulation sind im Ipilimumab-Arm 162 (34,1 %) und im Placeboarm 214 (45 %) Patientinnen und Patienten verstorben.</p> <p>c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [7]</p> <p>d: Angaben zu Krankheitsstadien IIIB und IIIC</p> <p>e: Keine Darstellung von Effektschätzern, da wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet wird (Abschnitt 2.7.2.2).</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial in mindestens einer der Studien aus dem indirekten Vergleich, ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher und es wird regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet (Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen für den indirekten Vergleich keine Daten vor. Der pU legt Daten zum Gesamtüberleben in der Studie 029 aus der geplanten finalen Auswertung zum Datenschnitt vom 13.05.2016 vor. In der Studie 238 war die Auswertung des Gesamtüberlebens zu keinem der vorliegenden Datenschnitte geplant und der pU hat auch keine Auswertungen des Gesamtüberlebens vorgenommen. Für die Studie 238 liegen daher keine Daten zum Gesamtüberleben vor.

Davon unabhängig ist es fraglich, ob die Daten zum Gesamtüberleben im vorliegenden indirekten Vergleich wegen der Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der Verfügbarkeit von Folgetherapien interpretierbar wären (siehe Abschnitt 2.7.2.5.3).

Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Der pU leitet für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls keinen Zusatznutzen von Nivolumab ab.

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt, der folgende Komponenten umfasst: lokale, regionale sowie Fern-Rezidive bzw. Metastasen und Tod wegen jeglicher Ursache.

Auch in den ergänzend dargestellten Endpunkt RFS gehen die gleichen Komponenten ein. In der Studie 238 wurden zusätzlich neue primäre Melanome als Rezidiv gewertet. Zudem wurden in der Studie 238 Rezidiv-Ereignisse zensiert, wenn eine nachfolgende Krebstherapie verabreicht wurde, bevor ein Rezidiv dokumentiert wurde. In der Studie 029 lag eine solche Zensierungsregel nicht vor. Beide Unterschiede zwischen den Studien 238 und 029 in der Operationalisierung von Rezidiven betreffen jedoch jeweils nur wenige Ereignisse, bzw. es liegen Analysen mit angepasster Zensierung vor (siehe Abschnitt 2.7.2.5.3).

Die in den kombinierten Endpunkt eingehenden Komponenten haben für die Patientinnen und Patienten deutlich unterschiedliche Bedeutungen. Aus diesem Grund sind Informationen über die Einzelkomponenten für die Interpretation der Ergebnisse des kombinierten Endpunkts notwendig. Für die Bewertung liegen jedoch ausschließlich Ergebnisse des kombinierten Endpunkts vor, nicht jedoch zu den einzelnen Komponenten. Ohne diese Angaben für die herangezogene Teilpopulation sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht interpretierbar. Ohne Ergebnisse zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts lässt sich nicht abschätzen, in welchem Ausmaß die Todesfälle in die Auswertung als Rezidive eingehen.

Hinzu kommt, dass anhand der vorliegenden Angaben in den Studienunterlagen davon auszugehen ist, dass die Beobachtungsdauern zu den im Dossier des pU vorliegenden Datenschnitten der Studien 238 (Datenschnitt vom 14.12.2017) und 029 (Datenschnitt vom 13.05.2016) sich relevant unterscheiden. Zwar liegen zu den tatsächlichen Beobachtungszeiten keine genauen Angaben vor. Die Datenschnitte beziehen sich aber einerseits auf eine Mindeststudiendauer für alle Patientinnen und Patienten von 24 Monaten (Studie 238) gegenüber andererseits 53 Monaten (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Aufgrund dieses großen Unterschiedes sind die Beobachtungsdauern zu den vorliegenden Datenschnitten für den Endpunkt Rezidive nicht ähnlich genug für den indirekten Vergleich. Daher wäre für die Studie 029 der frühere Datenschnitt vom 17.12.2013 mit der medianen Beobachtungsdauer von 2,7 Jahren relevant. Es wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer zu diesem Datenschnitt näher an der Beobachtungsdauer in der Studie 238 liegt (siehe Abschnitt 2.7.2.5.3). Für diesen Datenschnitt führt der pU jedoch keine Analysen mit der oben beschriebenen Anpassung der Zensierung vor. Diese nimmt der pU nur für den im Modul 4 I des Dossiers vorliegenden Datenschnitt vom 13.05.2016 vor. Daten dazu werden ergänzend dargestellt.

Des Weiteren ist festzustellen, dass die vorliegende Auswertung aufgrund der Beobachtungszeit in der Studie 238 für die Untersuchung des Endpunktes Rezidive nur vorläufige Ergebnisse liefern kann. Die relevante Frage, ob die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv sich zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden ist erst durch die langfristige Beobachtung beurteilbar. So wird in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms beschrieben, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven in den ersten 3 Jahren am höchsten ist und dass in den Stadien I-III 80 % der Rezidive innerhalb von 3 Jahren auftreten [3]. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wie viele der der Patientinnen und Patienten in der Studie 238 bereits 3 Jahre beobachtet wurden.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Zeit bis zur Verschlechterung der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür sind unterschiedliche Messstrategien für die Erfassung des Endpunktes in den Studien 238 und 029 (siehe Abschnitt 2.7.2.5.3).

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Daten zum Endpunkt Symptomatik in den adjustierten indirekten Vergleich einschließt. Die Einschätzung hinsichtlich des Zusatznutzens entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Zeit bis zur Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Begründung entspricht der für den Endpunkt Symptomatik.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in den adjustierten indirekten Vergleich einschließt. Die Einschätzung hinsichtlich des Zusatznutzens entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)

In beiden Studien 238 und 029 weisen die Endpunkte zu Nebenwirkungen, außer Abbruch wegen UEs, ein hohes Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitt 2.4.2 und Tabelle 15), daher wird für diese Endpunkte im indirekten Vergleich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo abgeleitet (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Daten zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) in den adjustierten indirekten Vergleich einschließt. Die Einschätzung

hinsichtlich des Zusatznutzens entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Endpunkte ebenfalls keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet.

Abbruch wegen UEs

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wäre anders als die übrigen UE-Endpunkte von der potenziell informativen Zensurierung nicht betroffen. Jedoch sind die vorliegenden Daten nicht plausibel und können nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab verwendet werden (siehe Abschnitt 2.7.2.5.3).

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in den adjustierten indirekten Vergleich einschließt und daraus einen höheren Schaden für Nivolumab im Vergleich zu Placebo ableitet.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte zu spezifischen UEs, insbesondere auch zu immunvermittelten UEs, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.5.3).

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der jedoch Endpunkte zu immunvermittelten UEs nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab liegen keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor (siehe Abschnitt 2.7.2.5.3).

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 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzung [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Immunvermittelte UEs ^h	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Es liegen keine Daten für den indirekten Vergleich vor.</p> <p>d: da insbesondere keine Daten zu Einzelkomponenten des Endpunktes Rezidive vorliegen und sich die Beobachtungsdauern der Datenschnitte relevant unterscheiden.</p> <p>e: Da in den Studien unterschiedliche Messstrategien zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte angewendet wurden, sind die zugehörigen Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich nicht verwertbar.</p> <p>f: Wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien für den indirekten Vergleich wird kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>g: Die Angaben sind unplausibel und daher nicht interpretierbar.</p> <p>h: UE, schwere UE [CTCAE ≥ 3] oder SUE</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; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
-	-
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es liegen keine Daten für den indirekten Vergleich vor. Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für den kombinierten Endpunkt Rezidive liegen Daten lediglich zum Gesamtergebnis, jedoch nicht für die Einzelkomponenten vor. Daher sind die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidiven für die Bewertung nicht interpretierbar. Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Gesamtraten der SUEs und der schweren UEs (CTCAE Grad ≥ 3) wird aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien für den indirekten Vergleich kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet. ▪ Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine plausiblen und für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Auch zu spezifischen UEs und insbesondere immunvermittelten UEs (UE, schwere UE [CTCAE ≥ 3] oder SUE) liegen keine Daten vor. 	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Für keinen der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte liegen ausreichende bzw. verwertbare Daten vor. Für das Gesamtüberleben liegen Daten für nur eine der beiden Studien des indirekten Vergleichs vor, jedoch nicht für die herangezogene Teilpopulation, sondern für die Gesamtpopulation. Ein indirekter Vergleich von Nivolumab mit Beobachtendem Abwarten kann daher nicht durchgeführt werden. Für den kombinierten Endpunkt Rezidive liegen ausschließlich Daten zum Gesamtergebnis, aber nicht zu den ebenfalls notwendigen Einzelkomponenten vor. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich für SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials im indirekten Vergleich kein Zusatznutzen ableiten. Für andere Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion nicht belegt.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

CA209-238

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab: a phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage IIIb/c or stage IV melanoma in subjects who are at high risk for recurrence; study CA209238; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Bristol-Myers Squibb. Efficacy study of ipilimumab versus placebo to prevent recurrence after complete resection of high risk stage III melanoma: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2017 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636168>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage IIIb/c or stage IV melanoma in subjects who are at high risk for recurrence: study CA209238; statistical analysis plan [unveröffentlicht].

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage IIIb/c or stage IV melanoma in subjects who are at high risk for recurrence [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26.

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab: a phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage IIIb/c or stage IV melanoma in subjects who are at high risk for recurrence; study CA209238; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage IIIb/c or stage IV melanoma in subjects who are at high risk for recurrence: (CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 238); study CA209238; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Bristol-Myers Squibb. Efficacy study of nivolumab compared to ipilimumab in prevention of recurrence of melanoma after complete resection of stage IIIb/c or stage IV melanoma (CheckMate 238): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.07.2018 [Zugriff: 11.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906>.

Weber J, Mandala M, Vecchio M, Gogas H, Arance A, Cowey C et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med 2017; 377(19): 1824-1835.

CA184-029

Bristol-Myers Squibb. Efficacy study of ipilimumab versus placebo to prevent recurrence after complete resection of high risk stage III melanoma: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2017 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00636168>.

Bristol-Myers Squibb. Efficacy study of ipilimumab versus placebo to prevent recurrence after complete resection of high risk stage III melanoma: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2017 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636168>.

Bristol-Myers Squibb. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: a randomized, doubleblind phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.09.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10.

Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab: adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma; a randomized, double-blind phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group; study CA184029; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (MDX-010, BMS-734016): full statistical analysis plan; version 1.0 [unveröffentlicht]. 2014.

Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab: adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma; randomized, double-blind phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group; addendum 01; study CA184029; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab: adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: a randomized, double-blind phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group; addendum 02; study CA184029; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab: adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma; a randomized, double-blind phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group; study CA184029; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Bristol-Myers Squibb. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: a randomized, double-blind phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group; study CA184-029 [unveröffentlicht]. 2016.

Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, Grob J, Dummer R, Wolchok J et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 393-403.

Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J, Dummer R, Wolchok J, Schmidt H et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 522-530.

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1845-1855.

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 I (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung und folgt damit dem G-BA.

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 Studiauswahl befinden sich in Modul 4 I (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Monotherapie mit Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Die Bewertung soll hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist sachgerecht.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU für direkt vergleichende Studien sowie für Studien für einen indirekten Vergleich sind ebenfalls weitgehend sachgerecht.

Entsprechend den Angaben des pU soll die Bewertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene sowie generische Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen. Dem wird im Wesentlichen gefolgt. Allerdings ist für die Nutzenbewertung nur die gesundheitsbezogene, nicht aber die generische Lebensqualität relevant. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich mit krankheitsspezifischen und generischen Instrumenten erheben. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.2.5.3 zu finden.

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 I (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 I (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

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 I (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die eingeschlossenen Studien gemäß den Standards des CONSORT-Statements zu beschreiben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

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 2.7.2.5.3 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 I (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Metaanalysen

Da der pU keine direkt vergleichenden Studien identifiziert hat und für den adjustierten indirekten Vergleich jeweils nur 1 relevante Studie pro Substanzvergleich (Nivolumab bzw. Placebo vs. Ipilimumab) identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist sachgerecht.

Sensitivitätsanalysen

Der pU hat keine direkt vergleichende Studie identifiziert und macht daher keine Angaben zu Sensitivitätsanalysen dieser Studien. Angaben des pU zur Methodik der Sensitivitätsanalysen für den adjustierten indirekten Vergleich werden nachfolgend im Abschnitt „indirekte Vergleiche“ kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die für einzelne RCTs des indirekten Vergleichs präsentierten Subgruppenanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe unten, Abschnitt „indirekte Vergleiche“). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Das Dossier enthält in Modul 4 I in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde.

Der vom pU durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich folgt dem methodischen Ansatz von Bucher [7]. Hierbei wird aus dem Effekt zwischen der Interventions- und dem Brückenkomparator und dem Effekt zwischen der Kontrollbehandlung und dem Brückenkomparator der eigentlich interessierende Effekt von Interventions- vs. Kontrollbehandlung berechnet. Insgesamt ist der methodische Ansatz des pU zur Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches ausreichend präzise formuliert. Dieser Methodik wird gefolgt.

Neben dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gibt der pU an, einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis einer Cox-Regression, stratifiziert nach Studie, zu verwenden. Allerdings wurde die Methodik unzureichend dargestellt. Aus den vorgelegten Angaben geht nicht hervor, ob die Ipilimumab-Arme der beiden Studien im Sinne eines adjustierten indirekten Vergleichs hinreichend berücksichtigt wurden, oder ob es sich ausschließlich um einen Vergleich des Nivolumab-Arms aus der Studie 238 und des Placeboarms aus der Studie 029 handelt. Daher werden die Ergebnisse aus diesen Analysen nicht weiter berücksichtigt.

Untersuchung der zentralen Annahmen zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen

Allen adjustierten indirekten Vergleichen und Netzwerk-Metaanalysen liegen drei zentrale Annahmen zugrunde, die eine Prüfung erfordern. Hierzu zählen die Ähnlichkeitsannahme, Homogenitätsannahme und Konsistenzannahme [9].

▪ Ähnlichkeitsannahme

Die Ähnlichkeitsannahme setzt voraus, dass alle in den indirekten Vergleich eingehenden Studien über alle Interventionen hinweg bezüglich möglicher Effektmodifikatoren vergleichbar sind [10]. Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden. Sie sollte aber mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden Studien geprüft werden. Eine solche Prüfung führt der pU durch und beschreibt sie hinreichend ausführlich.

- Homogenität und Konsistenz

Der pU gibt an, dass keine Untersuchung der Homogenität und der Konsistenz möglich sei, da für den adjustierten indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie für den Vergleich zwischen der Interventions- bzw. der Kontrollbehandlung mit derselben gemeinsamen Vergleichsbehandlung (Brückenkompator), sowie keine direkt vergleichende Studie zu Nivolumab vs. Placebo vorliege. Diese Einschätzung wird geteilt. Die fehlende Möglichkeit zur Überprüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme wird bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit berücksichtigt.

Zusammenfassend weisen Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen mit einer besonders guten methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Die für eine Hochstufung notwendige Voraussetzung der Homogenität mehrerer Studien und der Konsistenz sind im vorliegenden Fall aber nicht überprüfbar, da auf jeder Seite des indirekten Vergleichs nur jeweils eine Studie eingeht. Die adjustierten indirekten Vergleiche haben daher eine maximal geringe Ergebnissicherheit. Insbesondere wird für adjustierte indirekte Vergleiche mit jeweils nur einer Studie mit hohem Verzerrungspotenzial zwischen der Interventions- bzw. der Kontrollbehandlung mit derselben gemeinsamen Vergleichsbehandlung (Brückenkompator) regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. größeren / geringeren Schaden abgeleitet.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt eine auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC eingeschränkte Analyse als zusätzliche Sensitivitätsanalyse an. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Da die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den beiden relevanten Studien hinsichtlich ihrer Krankheitsstadien nicht hinreichend ähnlich sind, ist eine der Annahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der Gesamtpopulation nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Aus diesem Grund wird diese Sensitivitätsanalyse auf Basis der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC in der vorliegenden Nutzenbewertung als Hauptanalyse berücksichtigt.

Subgruppen/Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 I in Abschnitt 4.2.5.6 lediglich Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, innerhalb der einzelnen RCTs eingesetzt wurde. Der pU führt den Interaktionstest für jede Studie separat durch, wodurch er lediglich eine Evaluation von Effektmodifikatoren zwischen Nivolumab bzw. Placebo jeweils mit Ipilimumab durchführt. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für eine Evaluation von Effektmodifikatoren für den Vergleich von Nivolumab und Placebo ist vielmehr eine Subgruppenanalyse für den adjustierten indirekten Vergleich auf Basis beider Studien von Interesse. Das Dossier enthält jedoch weder Angaben zur eingesetzten Methodik, noch zu Ergebnissen aus einer Evaluation

von Effektmodifikatoren im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher. Somit sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Nivolumab und Placebo möglich.

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 I (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 relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Nivolumab gemeinsame Recherchen für den direkten und den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Ipilimumab (Brückenkomparator) durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Ipilimumab (Brückenkomparator) durchgeführt.

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

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Nivolumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzliche relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zum Brückenkomparator Ipilimumab ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu Ipilimumab 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 für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Direkte Vergleiche

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekte Vergleiche

Der pU zieht einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab heran. Hierzu schließt er in seinen Studienpool 2 RCTs ein.

Die vom pU vorgelegten Daten für den indirekten Vergleich sind in Abbildung 2 dargestellt.

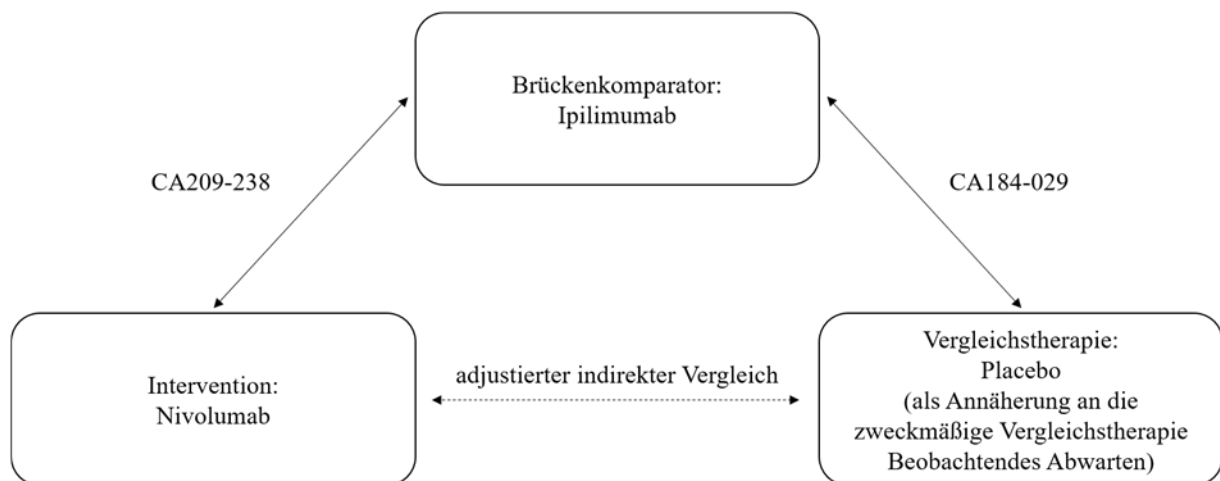


Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Auf der Interventionsseite schließt der pU die Zulassungsstudie 238 zum Vergleich von Nivolumab mit Ipilimumab ein. Die Studie ist grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Auf der Komparatorseite identifiziert der pU die Studie 029 zum Vergleich von Ipilimumab mit Placebo. Die Studie entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und ist für einen indirekten Vergleich gegenüber Nivolumab geeignet.

Die vom pU vorgelegten Studien werden als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen. Zudem wurden keine weiteren relevanten Studien für den indirekten Vergleich identifiziert (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Somit wird die vorliegende Nutzenbewertung auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier wurden keine direkt vergleichenden RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

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

2.7.2.5.1 Studiendesign und Population

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

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Die Angaben des pU zum Design der im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Studien sind weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in

Tabelle 10 nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung.

Der pU legt für beide Studien des indirekten Vergleichs jeweils Auswertungen zur Gesamtpopulation vor. Diese schließt er als primäre Analyse in den indirekten Vergleich ein. Dies begründet er vor dem Hintergrund der Unterschiede bei den Krankheitsstadien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 2.3.2.2) damit, dass die Anteile der Patientinnen und Patienten in Stadien IIIB und IIC zwischen den beiden Studien vergleichbar seien und die Anteile der Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien, die jeweils nur in einer der beiden Studien eingeschlossen wurden (IIIA bzw. IV) unter 20 % lägen. Auch den Zusatznutzen leitet der pU aus den Ergebnissen zur Gesamtpopulationen der Studien 238 und 029 ab, da sich keine Effektmodifikation durch das Krankheitsstadium nach AJCC auf die relevanten Endpunkte zeige und die Effekte gegenüber potenziellen Effektmodifikatoren robust seien. Insbesondere habe der unterschiedliche Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IIIA bzw. IV in den jeweiligen Studien keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs.

Zusätzlich legt der pU als Sensitivitätsanalysen Auswertungen ausschließlich zu Patientinnen und Patienten in Krankheitsstadien, die in beiden Studien eingeschlossen wurden (IIIB und IIC), vor.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien 238 und 029 sind für die Durchführung des indirekten Vergleichs nicht geeignet. Für die vorliegende Bewertung werden daher Analysen zur Teilpopulation der Patientinnen und

Patienten in Krankheitsstadien IIIB und IIIC herangezogen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.2.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 I (Abschnitt 4.3.2.1.2.1) die Ergebnisse der Studien 238 und 029 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Er begründet diese Einschätzung damit, dass 50 bzw. 60 % der Studienteilnehmer aus Westeuropa stammten und an der Studie 029 10 Zentren in Deutschland beteiligt waren.

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

2.7.2.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 I (Abschnitt 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 I (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 I (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 238 und 029, vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Für das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial weicht die Einschätzung des Verzerrungspotenzials von der des pU ab. Dies wird nachfolgend erläutert.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) für beide Studien als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie 029 erfolgten aufgrund von UEs (4,6 % im Placeboarm und 53,1 % im Ipilimumab-Arm) und von Krankheitsprogression (59,5 % im Placeboarm und 28,7 % im Ipilimumab-Arm), wobei sich die Anteile zwischen den Therapiearmen unterscheiden. In der Studie 238 erfolgten die meisten Behandlungsabbrüche ebenfalls aufgrund von UEs (9,1 % im Nivolumab-Arm und 45,9 % im Ipilimumab-Arm) und von Krankheitsprogression (26,8 % im Nivolumab-Arm und 22,3 % im Ipilimumab-Arm). Diese Abbruchgründe sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte.

Bei einem Verhältnis der medianen Beobachtungszeit des Ipilimumab-Arms gegenüber der des Nivolumab-Arms von etwa 41 % bzw. gegenüber des Placeboarms von etwa 32 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell in deutlichem Umfang verletzt. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte aufgrund der potenziell informativen Zensierung als hoch eingestuft.

2.7.2.5.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Nachfolgend werden ausschließlich Endpunkte kommentiert, die in beiden Studien des indirekten Vergleichs erhoben wurden.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant, jedoch schließt der pU den Endpunkt nicht ein und legt keine Daten für den indirekten Vergleich vor (siehe Abschnitt 2.4.3). Vielmehr stellt er ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie 029 als Zusatzanalyse zum RFS dar.

In der vorliegenden Bewertung wird das Gesamtüberleben der Kategorie Mortalität zugeordnet. Für die Studie 238 war die Auswertung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts nicht geplant. Zudem ist es fraglich, ob die Daten zum Gesamtüberleben aus dem vorliegenden indirekten Vergleich interpretierbar wären. Dies ist darin begründet, dass aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführung für die Studie 238 deutlich mehr Optionen für eine Folgetherapie zur Verfügung stehen. Dies kann sich maßgeblich auf das Gesamtüberleben auswirken (siehe Abschnitt 2.4.3).

Grund dafür sind die unterschiedlichen Zeiträume der Durchführung von Studien für indirekten Vergleich und daraus resultierende Unterschiede in Optionen für die Folgetherapie. Wie bereits in Abschnitt 2.3.2.2 beschrieben, standen dem Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie 029, die nach einem Rezidiv ein fortgeschrittenes bzw. nicht resezierbares Melanomstadium hatten, die aktuell verfügbaren Wirkstoffe nicht in einem relevanten Umfang zur Verfügung. Dagegen waren für Patientinnen und Patienten in der Studie 238 die meisten aktuell verfügbaren Therapieoptionen verfügbar.

Im fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Stadium eingesetzte Folgetherapien können sich maßgeblich auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auswirken. Daher sind die Therapiesituationen der Studien 238 und 029 für diesen Endpunkt nicht hinreichend vergleichbar. Dies gilt auch für zu einem späteren Zeitpunkt verfügbare Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie 238.

Morbidität

- Rezidive (Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv) eingeschlossen
- Rezidivfreies Überleben (RFS): ergänzend dargestellt

Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Für die individuelle Patientin bzw. den individuellen Patienten bleibt aber unklar, ob die Therapie (einschließlich der hier betrachteten adjuvanten Behandlung) zu einer Heilung der Erkrankung geführt hat. In dieser Patientengruppe stellt ein Rezidiv ein patientenrelevantes Ereignis dar, weil das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Auswertungen zum Endpunkt Rezidive

Der pU legt Ereigniszeitanalysen zum rezidivfreien Überleben (RFS) vor. Er sieht den Endpunkt RFS als patientenrelevant an, da mit Auftreten des Rezidivs, der Heilungsversuch der bisherigen Therapie gescheitert sei. Er führt zudem an, dass das Auftreten eines Rezidivs mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes einhergehe. Die Verlängerung der Zeit bis zum Rezidiv gebe den Patientinnen und Patienten eine Chance auf eine möglichst lange Zeit mit gutem Gesundheitsstatus und ohne Anzeichen der Erkrankung. Der Einschätzung des pU hinsichtlich der Patientenrelevanz des Rezidivs wird gefolgt.

Bei Betrachtung des RFS ist es möglich, dass bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet wird. Dabei bleibt jedoch unklar, welche Bedeutung für den Krankheitsverlauf eine Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs hat. Daher wird der Anteil der Patienten und Patientinnen mit Rezidiv und dem damit verbundenen Scheitern des kurativen Therapieansatzes als primär relevant betrachtet und für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Analyse, die die Zeit bis zum Ereignis berücksichtigt, wird zusätzlich ergänzend dargestellt.

Ähnlichkeit der Operationalisierungen von Rezidiven in den Studien 238 und 029

Die Untersuchungen zur Erkennung der Rezidive (körperliche Untersuchungen und Schnittbildgebung) wurden in beiden Studien nach festgelegten Schemata durchgeführt und werden in der vorliegenden Bewertung als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs angesehen. Unterschiede und ihre Bedeutung werden im Folgenden beschrieben.

Die bildgebende Diagnostik (CT, MRT) wurde in beiden Studien zunächst alle 12 Wochen durchgeführt. In der Studie 238 wurde bereits nach 2 Jahren und in der Studie 029 nach 3 Jahren halbjährlich untersucht. Die körperliche Untersuchung wurde in der Studie 238 insgesamt 1 Jahr, alle 1 bis 2 Wochen durchgeführt. In der Studie 029 wurden die Patientinnen und Patienten insgesamt 5 Jahre, zunächst alle 3 Wochen, nach 12 Wochen und bis zu 3 Jahre alle 12 Wochen und danach alle 24 Wochen untersucht.

Durch die bestehenden Unterschiede in den Untersuchungsschemata ist es prinzipiell möglich, dass die Rezidive in einer der beiden Studien systematisch beispielsweise früher erkannt werden. Dies spielt jedoch bei der Betrachtung der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, anders als bei der Betrachtung von Ereigniszeitanalysen (RFS), keine relevante Rolle.

Auch die Operationalisierungen des Endpunktes Rezidive in den Studie 238 und 029 sind bis auf folgende Punkte vergleichbar.

In der Studie 238 wurden folgende Ereignisse als Rezidiv gewertet:

- lokales oder regionales Rezidiv sowie Fernrezidiv,
- neues primäres Melanom oder
- Tod (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet.

In der Studie 029 wurden folgende Ereignisse als Rezidiv erfasst:

- lokales oder regionales Rezidiv sowie Fernrezidiv oder
- Tod (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet.

Diese Komponenten gehen auch beim Endpunkt RFS ein. In der Studie 238 wurden neue primäre Melanome als Rezidiv gewertet, nicht aber in der Studie 029. Bezogen auf diesen Unterschied in Operationalisierungen nimmt der pU keine Anpassung der Operationalisierung für den indirekten Vergleich vor. Jedoch sind in der Gesamtpopulation der Studie 238 bis zur Interimsanalyse nur sehr wenige neue Primärmelanome (ca. 3 % der Rezidive) aufgetreten, sodass dieser Unterschied in Operationalisierungen keine maßgebliche Auswirkung hat und der Endpunkt für den indirekten Vergleich herangezogen werden kann.

Alle oben aufgeführten Komponenten des kombinierten Endpunkts werden als patientenrelevant angesehen. Für die Bewertung des Endpunktes notwendige Auswertungen zu den einzelnen Komponenten legt der pU nicht vor. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Gesamtergebnisse zum kombinierten Endpunkt Rezidive sind ohne Angaben zu Einzelkomponenten nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.3).

Auch die Zensierungsregeln unterscheiden sich zwischen den Studien 238 und 029. In der Studie 238 wurden die Rezidiv-Ereignisse zensiert, wenn folgende Ereignisse stattfanden bevor ein Rezidiv-Ereignis auftrat:

- eine neue Krebserkrankung, die nicht Melanom war oder
- Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie.

Dagegen wurden die Rezidive der Studie 029 in solchen Fällen nicht zensiert.

Hinsichtlich der neuen Nicht-Melanom-Krebserkrankungen nimmt der pU keine Anpassungen von Auswertungen vor. Es sind jedoch in der Studie 238 nur sehr wenige neue

Krebserkrankungen, die nicht Melanom waren (1 [0,2 %] im Nivolumab-Arm bzw. 4 [0,9 %] im Ipilimumab-Arm in der Gesamtpopulation), aufgetreten.

Bei Zensierung aufgrund der nachfolgenden Krebstherapie passt der pU die Auswertungen der Studie 029 an, indem dort die Zensierungsregel aus der Studie 238 anwendet. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Beide oben beschriebene Zensierungsregeln in der Studie 238 sind nicht sachgerecht, da dadurch relevante Rezidive der primären Melanomerkrankung ausgeschlossen werden. Daher wäre es vielmehr adäquat die Zensierungsregeln der Studie 238 entsprechend der Studie 029 anzupassen.

Jedoch betrifft auch die Zensierung aufgrund der Folgetherapie nur wenige Ereignisse. In der Studie 238 wurden aufgrund der Folgetherapie 4 (0,9 %) bzw. 10 (2,2 %) Patientinnen oder Patienten in der Gesamtpopulation bei der Auswertung von Rezidiven zensiert. In der Studie 029 hat der pU durch die Anpassung an die Zensierung der Studie 238 im Ipilimumab-Arm 4 (0,8 %) und im Placeboarm 9 (1,9 %) Patientinnen oder Patienten in der Gesamtpopulation zensiert.

Hinzu kommt, dass anhand der vorliegenden Angaben in Studienunterlagen davon ausgegangen wird, dass die Beobachtungsdauern zu vorliegenden Datenschnitten der Studien 238 und 029 sich relevant unterscheiden (siehe Abschnitt 2.4.3). Genauen Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungszeiten legt der pU nicht vor. Jedoch sind für eine Bewertung der Ähnlichkeit der Beobachtungsdauern umfassende Angaben zu Beobachtungsdauern und insbesondere zur ihrer Verteilung, in beiden Studien notwendig.

Zusammengefasst wären für die Bewertung des Endpunktes Rezidive Analysen erforderlich, die folgende Kriterien erfüllen:

- Der Endpunkt Rezidive ist in beiden Studien gleich operationalisiert bzw. beinhaltet gleiche patientenrelevante Komponenten
- Es liegen Angaben für alle Einzelkomponenten des Endpunktes vor
- Es liegen Angaben zur medianen und mittleren Beobachtungsdauer sowie zur Verteilung der Beobachtungsdauern für beide Studien vor, die zeigen, dass im indirekten Vergleich hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Studien zugrunde liegen. Oder die Auswertungen beziehen sich auf gleiche und dabei möglichst lange Zeiträume in beiden Studien
- In beiden Studien wurden gleiche und adäquate Zensierungsregeln angewendet.
- Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS): nicht eingeschlossen, aber als Komponente des Endpunktes Rezidive berücksichtigt

Das DMFS wurde in beiden Studien des indirekten Vergleichs als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Fernmetastase oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet, definiert. Ähnlich wie für den Endpunkt

RFS argumentiert der pU, dass das Auftreten von Fernmetastasen mit einer starken psychischen und physischen Belastung verbunden sei und mit der Verschlechterung der Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Überlebenszeit einhergehe [3]. Beide Komponenten (Fernmetastase oder Tod) gehen bereits als Teil des Endpunktes Rezidive in die Bewertung ein, sofern sie das erste Rezidivereignis darstellen. Daher wird der Endpunkt DMFS nicht separat in die Bewertung eingeschlossen.

- Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): eingeschlossen

Die Symptomatik wurde in den Studien 238 und 029 mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 [11] erfasst.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Zudem werden finanzielle Schwierigkeiten mit einem Item erhoben. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine höhere Belastung durch Symptome [12]. Die einzelnen Komponenten der Fragebogen werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Subskala Finanzielle Schwierigkeiten stellt der pU nicht dar. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Als Operationalisierung wählt der pU eine Responderanalyse, die alle Patientinnen und Patienten einschließt, die eine klinisch relevante Verschlechterung zeigen. Diese wird als Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten definiert. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Die Messstrategie zur Erhebung des Endpunktes Symptomatik, unterscheidet sich jedoch zwischen den Studien 238 und 029. In der Studie 238 wurde die Symptomatik regelmäßig während der Behandlung sowie nach dem Therapieende oder -abbruch zu 2 Nachbeobachtungsvisiten erhoben (Tabelle 9). Das bedeutet, dass für Patientinnen und Patienten mit oder ohne Therapieabbruch wegen beispielsweise Rezidiv oder Toxizität nach Beendigung der Therapie nur Daten über einen eingeschränkten Zeitraum von etwa 100 (\pm 14 Tage) Tagen vorliegen.

In der Studie 029 wurde die Symptomatik regelmäßig über 2 Jahre erhoben, unabhängig von Krankheitsverlauf oder Therapieabbrüchen. Dieser Zeitraum deckt nicht vollständig die geplante Behandlungsdauer von 3 Jahren ab. Das führt dazu, dass für Patientinnen und Patienten, die ihre Therapie im Studienverlauf spät oder gar nicht abgebrochen bzw. kein

Rezidiv hatten, keine Daten zur Zeit nach dem Therapieabbruch bzw. Rezidiv vorliegen. Dagegen liegen für Patientinnen und Patienten, die ihre Therapie sehr früh abgebrochen haben bzw. ein Rezidiv hatten, Daten zu einem umfangreichen Nachbeobachtungszeitraum vor.

Insgesamt wurde die Symptomatik in den Studien 238 und 029 nach unterschiedlichen Konzepten erfasst, sodass die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Wie unter der Endpunktkategorie Morbidität beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Instrument enthält eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Als Operationalisierung wählt der pU eine Responderanalyse, die alle Patientinnen und Patienten einschließt, die eine klinisch relevante Verschlechterung zeigen. Diese wird als Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten definiert. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Wie für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 beschrieben liegen auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich vor (siehe Abschnitt 2.4.3).

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

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

Der pU legt für den indirekten Vergleich Überlebenszeitanalysen der SUEs, schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) und für Abbruch wegen UEs für den Zeitraum bis 100 Tage nach Beendigung der Behandlung vor. In den Studien 238 und 029 wurden Rezidive ebenfalls als Nebenwirkungen erfasst. Der pU benennt eine Reihe von PTs aus der System Organ Class (SOC) „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ des MedDRA, die er als Rezidiv definiert und legt für beide Studien jeweils Auswertungen zu Nebenwirkungen, die er um diese Rezidive bereinigt hat, vor. Dem Vorgehen des pU wird grundsätzlich gefolgt. Jedoch sind die Angaben des pU welche PTs er als Rezidiv definiert innerhalb des Dossiers inkonsistent, da er 2 unterschiedlich umfangreiche PT-Listen vorlegt. Auch die Auswahl der PTs, die der pU als Rezidiv definiert, ist nicht nachvollziehbar.

Beispielsweise bezeichnet der pU das PT malignes Melanom als ein Rezidiv, während er das PT Hautkrebs nicht in seine Definition eines Rezidivs aufnimmt. Anhand der vorliegenden Daten ist ein Abgleich der PT-Listen mit und ohne Rezidiv nur eingeschränkt möglich und es bleibt unklar, wie der pU bei der Aufbereitung der Daten zu Nebenwirkungen vorgegangen ist. Dies betrifft für die meisten UE-Endpunkte in beiden Studien jedoch nur wenige Ereignisse.

Zudem sind die Daten zu Abbrüchen wegen UEs unplausibel und zwar in einer Größenordnung, die das Ergebnis der Bewertung dieses Endpunktes relevant beeinflussen kann. Im Studienbericht der Studie 029 finden sich im Placeboarm 43 Abbrüche wegen UE für die Gesamtpopulation der Studie, bezogen auf einen Nachbeobachtungszeitraum von 70 Tagen nach Abbruch der Therapie. Bereinigt man diese soweit möglich analog zum Vorgehen des pU um als UE erfasste Rezidiv-Ereignisse, verbleiben lediglich 15 bis 19 Abbrüche wegen UE in diesem Studienarm. In Modul 4 I des Dossiers gibt der pU jedoch 29 Abbrüche wegen UE in diesem Studienarm der Gesamtpopulation an, diesmal bezogen auf einen Nachbeobachtungszeitraum von 100 Tagen nach Abbruch der Therapie. Das würde bedeuten, dass in dem Zeitraum zwischen 70 und 100 Tagen nach Ende der Therapie, weitere 10 bis 14 Patientinnen und Patienten ihre Therapie wegen eines UE abgebrochen hätten. Dies ist aber gar nicht möglich, da eine bereits beendete Therapie nicht erneut abgebrochen werden kann. Es können also mit Fortschreiten der Nachbeobachtung keine neuen Ereignisse dazu kommen. Diese Unterschiede finden sich auch für den Ipilimumab-Arm, spielen hier aber eine kleinere Rolle. Da diese unplausiblen Angaben etwa ein Drittel aller Abbrüche im Placeboarm betreffen, sind die Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UE nicht interpretierbar und daher für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.

- Spezifische UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. In einem indirekten Vergleich ist jedoch der naive Abgleich der relevanten Studienarme nicht adäquat. Zudem bestehen innerhalb der beiden eingeschlossenen Studien jeweils große Unterschiede bei den Behandlungsdauern der beiden Studienarme aus denen sich Unterschiede bei den Beobachtungsdauern ergeben. Daher sind für die Auswahl von spezifischen UEs Ereigniszeitanalysen zu den einzelnen häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbrüchen wegen UEs notwendig. Diese liegen jedoch nur für die Gesamtraten der jeweiligen UE-Endpunkte vor. Der pU legt Tabellen mit Raten auf SOC- und PT-Ebene für häufige UEs ($\geq 5\%$), SUEs ($\geq 1\%$), schwere UEs (CTCAE Grad 3–4; $\geq 5\%$) und Abbrüche wegen UEs ($\geq 1\%$) ausschließlich für die jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien 238 und 029 vor. Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC, die für die vorliegende Bewertung herangezogen wurde, legt der pU nicht vor. Des Weiteren stammen die vorliegenden Daten aus unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträumen. Anders als bei Gesamtraten der jeweiligen UE-Endpunkte legt der pU für die häufigen UEs, SUEs,

schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) und Abbrüchen wegen UEs für die Studie 238 Daten zu 30 Tagen und für die Studie 029 Daten zu 70 Tagen Nachbeobachtung vor.

Zum anderen können auch spezifische UE 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 UE ausgewählt:

- immunvermittelte UEs (UE, schwere UE [CTCAE \geq 3] oder SUE)

Immunvermittelten UEs wurden in beiden Studien 238 und 029 erfasst. Jedoch sind in den Studienunterlagen beider Studien jeweils unterschiedliche Operationalisierungen beschrieben. Der pU legt im Anhang des Modul 4 I naive Anteile zu immunvermittelten UEs der Gesamtpopulationen vor, die er in verschiedene Kategorien (u. a. endokrine UEs, gastro-intestinale UEs, hepatische UEs, UEs der Haut) einteilt. Dabei macht er keine Angaben dazu wie die dargestellten immunvermittelten UEs operationalisiert sind und ob eine hinreichende Ähnlichkeit der Operationalisierungen für den indirekten Vergleich gegeben ist. Auch führt der pU mit diesen Daten keinen indirekten Vergleich durch. Der pU begründet sein Vorgehen nicht. Dem pU wird dabei nicht gefolgt.

Immunvermittelten UEs (UE, schwere UE [CTCAE \geq 3] oder SUE) sind für die Untersuchung unerwünschter Ereignisse von Nivolumab von besonderer Bedeutung. Daher sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab grundsätzlich entsprechende Auswertungen notwendig. Dabei ist jedoch relevant, dass diese auf geeigneten a priori geplanten umfassenden [13,14], messsicheren und zwischen den Studien des indirekten Vergleichs hinreichend ähnlichen Operationalisierungen basieren.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt in Modul 4 Interaktionstests für die eingeschlossenen Endpunkte separat für die beiden Studien für eine Reihe von Subgruppenmerkmalen (u. a. Alter, Geschlecht, Region und Krankheitscharakteristika) vor. Auf dieser Grundlage argumentiert er, dass es für die Studien 238 und 029 kein konsistentes Muster der Effektmodifikationen vorliege. Damit begründet der pU, warum er auf die Darstellung der Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich verzichtet. Es liegen somit keine Daten zu Effektmodifikatoren für den indirekten Vergleich vor.

Die Begründung des pU ist nicht sachgerecht. Ein konsistentes Muster ist bei 2 Studien mit teilweise unterschiedlichen Interventionen nicht zwangsläufig zu erwarten. Vielmehr sind die Subgruppenanalysen für einen indirekten Vergleich relevant und notwendig für eine umfassende Bewertung der Studienergebnisse.

Darüber hinaus wurde in der Studie 029 das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status nicht erhoben. Daher könnte auch bei Vorlage adäquater Analysen durch den pU zu diesem potenziellen

Effektmodifikator aus dem vorliegenden indirekten Vergleich keine Aussagen getroffen werden.

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 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 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 I (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab einen adjustierten indirekten Vergleich basierend auf 2 RCTs heran: die Studie 238 mit der Intervention und die Studie 029 mit der Vergleichstherapie.

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial der einzelnen zugrunde liegenden Studien als niedrig ein und bewertet deren Evidenzstufe mit Ib. Auch gibt der pU seine Bewertung des Verzerrungspotenzials für einzelne Endpunkte an.

Mit Hinblick auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU gefolgt. Bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials wird dem pU teilweise gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.5.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend von der Einschätzung des pU das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte, mit Ausnahme der Endpunkts Rezidive als hoch eingeschätzt.

Des Weiteren liefert der pU Argumente dafür, dass anhand des vorliegenden indirekten Vergleichs ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Dafür diskutiert er die Vergleichbarkeit der Studien für den indirekten Vergleich. Er stellt mehrere Patienten- und Studiencharakteristika vergleichend dar und schließt daraus, dass die Studien 238 und 029 für die Durchführung eines indirekten Vergleichs hinreichend ähnlich sind. Dazu beschreibt der pU auch, dass er für beide Studien des indirekten Vergleichs Sponsor war und deswegen den indirekten Vergleich auf Grundlage von patientenindividuellen Daten durchführen konnte. Dies gebe ihm die Möglichkeit mittels Sensitivitätsanalysen zu prüfen, ob die Unterschiede beispielsweise in Patientencharakteristika Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs haben. Auch wäre dadurch, beim Vorliegen unterschiedlicher

Operationalisierung der Endpunkte, eine Angleichung möglich. Dabei wähle er eine Methodik, bei der die Randomisierung beider Studien erhalten bleibt.

Der Einschätzung des pU bei der Eignung der Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs wird gefolgt. Abweichend vom pU wird die Ergebnissicherheit dieses Vergleichs jedoch als gering angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Aus dem vorgelegten indirekten Vergleich lassen sich daher maximal Anhaltspunkte ableiten.

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 I (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau leitet der pU basierend auf dem indirekten Vergleich der jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien 238 und 029 für Nivolumab zur adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU gründet seine Einschätzung dabei auf die Ergebnisse zu den Endpunkten RFS und DMFS, für die er einen jeweils erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Beim Endpunkt Dyspnoe liegt in dem vom pU durchgeführten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil für Nivolumab vor. Den Endpunkt ordnet der pU der Kategorie nicht schwerwiegend zu und leitet kein Nachteil für Nivolumab ab. Dabei verweist er auf das Vorgehen des G-BA beim Beschluss zum Wirkstoff Afatinib [15]. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs liegt im indirekten Vergleich des pU ein größerer Schaden von Nivolumab mit Ausmaß beträchtlich vor. Insgesamt sieht der pU bei der Symptomatik und Verträglichkeit jedoch nur geringe Nachteile für Nivolumab, welche aus seiner Sicht in der Gesamtabwägung keine weitere Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen.

Entgegen dem Vorgehen des pU basiert die vorliegende Nutzenbewertung auf den Ergebnissen der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich außerdem Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.5.3). In der vorliegenden Datensituation, in der zu keinem der relevanten Endpunkte geeigneten Daten vorliegen, ist keine Abwägung der positiven und negativen Effekten von Nivolumab möglich und es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab. Der Einschätzung des pU wird daher nicht gefolgt.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 I (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage eines indirekten Vergleichs mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien mit Nivolumab gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Der Argumentation des pU wird gefolgt.

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 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. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

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 2.7.2.5.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 I (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. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientengruppe zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [6]: Nivolumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf bei der Behandlung des Melanoms nach Kompletresektion, da die vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten das Rezidivrisiko nicht verringern können. Nivolumab könne diesen Bedarf decken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht bei der Bestimmung der Zielpopulation davon aus, dass ausschließlich Patientinnen und Patienten zu betrachten sind, die sich in den Stadien III oder IV befinden.

Bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berücksichtigt der pU

- neu erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III oder Stadium IV aufweisen (Patientengruppe 1),
- in früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im Referenzjahr ins Stadium III fortgeschritten ist (Patientengruppe 2) sowie
- in früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III aufwiesen und im Referenzjahr entweder ein Rezidiv in Stadium III erleiden oder die Erkrankung ins Stadium IV fortgeschritten ist (Patientengruppe 3).

Neu erkrankte erwachsene Patientinnen und Patienten (Patientengruppe 1)

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) [16]. 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 Melanom in Stadium III und IV

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien ermittelt der pU zum einen basierend auf einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V (ADT) zur Versorgungssituation des malignen Melanoms in Deutschland [17]. Demnach sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 9,4 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III (n = 1867) und 3,6 % in Stadium IV (n = 714).

Zum anderen zieht der pU zur Ermittlung der Obergrenze ein Gutachten zum Behandlungsbedarf und der bisherigen Behandlungspraxis in der adjuvanten Therapie des Melanoms heran, das sich auf das Zentralregister Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft bezieht [18]. Dies ist ein klinisches Register, angesiedelt am Zentrum für Dermatoonkologie (ZDO) des Universitätsklinikums Tübingen, an das mehr als 60 Kliniken und Praxen Fälle melden. Jährlich wird etwa ein Drittel aller Melanomfälle in Deutschland erfasst [18]. 3 Szenarien werden beschrieben: a) Gesamtregister 1980 bis 2017; b) Variante des Gesamtregisters 2003 bis 2012, als die Wächterlymphknotenbiopsie bereits flächendeckend durchgeführt wurde; c) Daten aus dem Tübinger Datensatz 1980 bis 2017 mit der größten Vollständigkeit hinsichtlich der Nachbeobachtung.

Der pU wählt hierfür das Szenario b), da zu dem Zeitpunkt die Wächterlymphknotenbiopsie in Deutschland flächendeckend erfolgte. Demnach sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 12,9 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III (n = 2562) und 4,4 % in Stadium IV (n = 883).

3) Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III und IV

Im Weiteren grenzt der pU von der Patientengruppe in Stadium III und IV diejenigen mit einem nicht resezierbaren Tumor ab. Da Angaben zum Anteil nicht resezierbarer Tumore nur für einzelne Substadien vorliegen, nimmt der pU zunächst eine entsprechende Aufteilung der Patientinnen und Patienten in Stadium III (n = 1867 bzw. 2562) vor. Angaben zur Verteilung der Substadien entnimmt er zum einen einer Auswertung der Daten des Tumorregisters München für die Jahre 1998 bis 2012 (IIIA: 31,1 %; IIIB: 44,5 %; IIIC: 24,4 %) [19] und zum anderen dem Gutachten des ZRMM für die Jahre 2003 bis 2012 (IIIA: 24,1 %; IIIB: 39,1 %; IIIC: 36,8 %) [18]. Zur Ermittlung des Anteils der 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 [20]. Demnach liegt der Anteil der resezierbaren Tumore im Stadium IIIA bei 98,2 %, im Stadium IIIB bei 99,0 % und im Stadium IIIC bei 94,6 %. Zusätzlich ist dem Gutachten [18] zu entnehmen, dass bei 20,7 % (88 von 426 Patientinnen und Patienten mit neu metastasiertem

Melanom in Stadium IV in den Jahren 2011 bis 2014) primär eine chirurgische Behandlung stattfand.

Somit ergeben sich laut pU 1962 bis 2685 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III und IV, darunter 1815 bis 2503 in Stadium III und 147 bis 182 in Stadium IV.

In früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im Referenzjahr ins Stadium III fortgeschritten ist (Patientengruppe 2)

Die Anzahl der in früheren Jahren erkrankten Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im Referenzjahr ins Stadium III fortgeschritten ist (Patientengruppe 2), ermittelt der pU ebenfalls in mehreren Schritten:

Der pU bildet – anhand von Daten zur Inzidenz der GEKID für die Jahre 2008 bis 2014 und erneut unter anteiliger Berücksichtigung der 15- bis 19-Jährigen – den Mittelwert von jährlich 19 951 neu erkrankten Erwachsenen [16]. Basierend auf Szenario c) des Gutachtens des ZRMM sind bei Primärdiagnose 68,2 % bzw. 19,2 % dem Stadium I bzw. II zuzuordnen [18]. Der pU wählt deshalb das Szenario c), weil es die größte Vollständigkeit für Nachbeobachtungsuntersuchungen aufweist.

Basierend auf Szenario c) des Gutachtens [18] gehen von den Patientinnen und Patienten 4,0 % aus Stadium I und 5,2 % aus Stadium II im Krankheitsverlauf in Stadium III über.

Davon wiederum haben 94,6 % bis 99,0 % der Patientinnen und Patienten ein resezierbares Melanom [20], da die Verteilung auf die Substadien innerhalb des Stadiums III für diese Gruppe unbekannt ist.

Somit ergeben sich 703 bis 736 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind, bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im Referenzjahr ins Stadium III fortgeschritten ist.

In früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III aufwiesen und im Referenzjahr entweder ein Rezidiv in Stadium III erleiden oder die Erkrankung ins Stadium IV fortgeschritten ist (Patientengruppe 3)

Die Anzahl der in früheren Jahren erkrankten Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III aufweisen und im Referenzjahr entweder ein Rezidiv in Stadium III erleiden oder die Erkrankung ins Stadium IV fortgeschritten ist (Patientengruppe 3), ermittelt der pU ebenfalls in mehreren Schritten:

Der pU greift wieder auf den Mittelwert von 19 951 neu erkrankten Erwachsenen aus den Jahren 2008 bis 2014 zurück [16]. Basierend auf Szenario c) des Gutachtens des ZRMM sind 10,6 % bei Primärdiagnose dem Stadium III zuzuordnen [18].

Für die Verteilung der Substadien zitiert der pU das Szenario c) des Gutachtens (IIIA: 23,3 %; IIIB: 49,5 %; IIIC: 27,3 %) [18] und die Publikation Romano et al. (2010) (IIIA: 27,9 %; IIIB: 45,6 %; IIIC: 26,5 %) [21].

Basierend auf den Publikationen Romano et al. (2010) [21] und Rutkowski et al. (2014) [22] gibt der pU an, dass 37 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIA, 68 % bis 74 % derjenigen aus Stadium IIIB und 88 % bis 89 % derjenigen aus Stadium IIIC ein Rezidiv erleiden. Von den Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIA mit Rezidiv entwickeln 60 % ein lokales/In-transit Rezidiv und / oder ein Rezidiv der Lymphknoten [21]. Von den Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIB bzw. IIIC mit Rezidiv entwickeln 49 % bzw. 39 % ein lokales/In-transit Rezidiv und / oder ein Rezidiv der Lymphknoten [21]. Da die Substadienverteilung der Patientinnen und Patienten nach dem Rückfall unbekannt ist, wählt der pU einen konservativen Ansatz und geht von 94,6 % Resezierbarkeit aus. Von den Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIA mit Rezidiv entwickeln 40 % eine Fernmetastase [21]. Von den Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIB bzw. IIIC mit Rezidiv entwickeln 51 % bzw. 61 % eine Fernmetastase [21]. Davon sieht der pU wiederum 20,7 % als resezierbar an [18].

Somit ergeben sich laut pU 589 bis 716 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind, bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III aufwiesen und im Referenzjahr ein Rezidiv in Stadium III entwickeln. Es ergeben sich 146 bis 171 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind, bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III aufwiesen und die Erkrankung im Referenzjahr ins Stadium IV fortgeschritten ist.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU summiert anschließend die 3 zuvor berechneten Patientengruppen (n = 3400 bis 4308).

Des Weiteren geht er von einem GKV-Anteil von 87,7 % aus [23,24]. Somit resultieren 2984 bis 3780 erwachsene GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.

Zu folgenden Punkten wird Stellung genommen:

- Basierend auf den Publikationen Romano et al. (2010) [21] und Rutkowski et al. (2014) [22] gibt der pU an, dass 37 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIA, 68 % bis 74 % derjenigen aus Stadium IIIB und 88 % bis 89 % derjenigen aus Stadium IIIC ein Rezidiv erleiden. Die beiden Publikationen [21,22] beschreiben jedoch nur ein

rezidivfreies Überleben *nach 5 Jahren* (50 % bis 63 % für IIIA, 26 % bis 32 % für IIIB und 11 % bis 12 % für IIIC). Zudem wäre ein längerer Beobachtungszeitraum wünschenswert. Dem Szenario c) des Gutachtens des ZRMM [18] ist zu entnehmen, dass das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben 48,1 % für IIIA, 32,4 % für IIIB und 25,1 % für IIIC beträgt. Ein ideales Studiendesign hierfür wäre, inzidente Patientinnen und Patienten in Stadium III zu Beginn der Beobachtungsstudie einzuschließen und bis zum Tod die Anzahl an Rezidiven statt der Patientenzahl mit Rezidiv zu zählen.

- An verschiedenen Stellen wird die Verteilung der Stadien I bis IV und Substadien benötigt. Angaben dazu liefern einige Quellen: die Auswertung der ADT [17], die Szenarien b) und c) des Gutachtens [18], die Auswertung des Tumorregisters München [19] und die Publikation Romano et al. (2010) [21]. Diese werden je nach Berechnungsschritt selektiv zitiert. Jedoch ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.
- Für die Patientengruppen 2 und 3 vernachlässigt der pU, auf die Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Tumor im Stadium I bis III einzuschränken, da vor der Progression eine Resezierbarkeit vorliegen müsste. Dadurch, dass die Resezierbarkeit im Stadium I bis III nahezu 100 % ist, führt dies zu keiner Konsequenz.
- Auf eine Patientengruppe verzichtet der pU bewusst: Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind, bei Primärdiagnose ein Melanom entweder Stadium I oder Stadium II aufwiesen und die Erkrankung im Referenzjahr ins Stadium IV fortgeschritten ist. Er argumentiert damit, dass erstens nur 2,0 % der Patienten aus Stadium I und 2,5 % aus Stadium II im Krankheitsverlauf in Stadium IV übergehen [18]. Zweitens sei die Resezierbarkeit im Stadium IV mit 20,7 % gering [18]. Dadurch, dass die Zahlen und Anteile verfügbar sind, ist es nicht nachvollziehbar, auf die Berechnung dieser Patientengruppe zu verzichten. Eine eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU ergibt gerundet 67 GKV-Patienten für diese Patientengruppe.
- Ebenfalls wird die Patientengruppe nicht dargestellt, die in früheren Jahren erkrankt sind, bei Primärdiagnose Stadium IV aufwiesen und im Referenzjahr ein Rezidiv in Stadium IV entwickeln. Dem Szenario c) des Gutachtens [18] ist zu entnehmen, dass 2,1 % der Patientinnen und Patienten Stadium IV bei Primärdiagnose haben und 4,4 % derjenigen aus Stadium IV ein Rezidiv in Stadium IV entwickeln. Die hier vernachlässigte Patientengruppe ist jedoch sehr klein (eigene Berechnungen: 1 GKV-Patient).
- Für den Anteil der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III und IV greift der pU auf Angaben aus dem 1. Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2012 zurück [20], 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.

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, Abschnitt 3.3)

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

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Beobachtendes Abwarten. Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Zusätzlich gibt der pU Kosten für eine Interferontherapie an, welche im Folgenden nicht bewertet wird.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab entspricht der Fachinformation [6]. In der adjuvanten Therapie beträgt die maximale Behandlungsdauer 12 Monate und Nivolumab wird alle 2 Wochen verabreicht.

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Nivolumab entspricht der Fachinformation [6].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2018 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 korrekt. Weiterhin gibt er Kosten für die Infusionstherapie gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) korrekt an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Nivolumab mit 78 460,46 € Diese Angabe beinhaltet die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation [6] als Kontraindikation für Nivolumab eine Überempfindlichkeit gegen den 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.

Laut pU ist eine belastbare Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile für die adjuvante Behandlung des Melanoms zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich, auch wenn er tendenziell von einem höheren Versorgungsanteil ausgeht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Nivolumab sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

- als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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 22: 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	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	2984–3780	Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: 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	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	78 460,46	Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben sind plausibel.
Beobachtendes Abwarten		Patientenindividuell unterschiedlich	Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten des Beobachtenden Abwartens patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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.

„Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.“

Die Behandlung mit Nivolumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

Nivolumab ist im Kühlschrank (2° C bis 8° C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden, eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 2° C bis 8° C nachgewiesen.

Nivolumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Patienten müssen während der Behandlung mit Nivolumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen. Spezifisch für Patienten mit adjuvanter Behandlung des Melanoms sind in der Fachinformation Vorsichtshinweise zu fehlenden Erfahrungen bei Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung und jeder Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Cortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordert, mit vorheriger Melanomtherapie (außer Patienten mit Operation, adjuvanter Strahlentherapie nach neurochirurgischer Resektion wegen Läsionen des Zentralnervensystems und zuvor adjuvanter Behandlung mit Interferon, welche ≥ 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde), mit vorheriger Behandlung mit ei-nem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper so-wie Patienten unter 18 Jahren enthalten.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Nivolumab sind in der Anlage II der SmPC hinterlegt. B-MS setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend der Anforderungen der Zulassungsbehörde ein.

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.*
- Die Patientenkarte informiert den Patienten über wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte 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. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Version 3.1; AWMF-Register-Nummer 032/024OL [online]. [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/L_Melanom_Langversion_3.1.pdf.
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67(6): 472-492.
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27(36): 6199-6206.
6. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 08.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
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. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies; report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: part 2. Value Health 2011; 14(4): 429-437.

10. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 06.11.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf.
11. 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.
12. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. On behalf of the EORTC Quality of Life Group: the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
13. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv264-iv266.
14. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768.
15. 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 -Afatinib; vom 5. November 2015 [online]. [Zugriff: 22.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf.
16. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland: Neuerkrankungen (Inzidenz); Datenstand Juli 2017 [online]. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <http://www.gekid.de>.
17. Klug S, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland [Vortrag]. 31. Deutscher Krebskongress.
18. Garbe C, Eigentler T, Keim U, Leiter U. Adjuvante Therapie des Melanoms: Behandlungsbedarf und bisherige Behandlungspraxis; Abschätzung des Behandlungsbedarfs auf der Grundlage von Zahlen des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft; Gutachten. Tübingen: Zentrum für Dermatoonkologie; 2017.
19. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom; Auswahlkriterien; Diagnosejahrgang 1998-2012, ohne DCO; Einschränkung auf das epidemiologische Einzugsgebiet; Datenbankstand [online]. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: <https://tumorregister-muenchen.de>.

20. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vemurafenib (Zelboraf); Modul 3A; Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom [online]. [Zugriff: 20.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf.
21. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010; 28(18): 3042-3047.
22. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in melanoma patients. Memo 2014; 7(2): 83-86.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitgliederstatistik KM6: Stichtag 1. Juli 2017 [online]. 18.06.2018. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9156.
24. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>.

Anhang A – 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
Potenberg, Jochem	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

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

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

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

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

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