



IQWiG-Berichte – Nr. 1146

Nivolumab (Melanom, adjuvant) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A21-39
Version: 1.0
Stand: 29.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-39

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Catharina Brockhaus
- Kirsten Janke
- Marco Knellingen
- Christopher Kunigkeit
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Nivolumab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT02388906, NCT00636168, NCT02523313

Keywords

Nivolumab, Melanoma, Benefit Assessment, NCT02388906, NCT00636168, NCT02523313

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	14
2.3.1 Eingeschlossene Studien	18
2.3.2 Studiencharakteristika	20
2.3.2.1 Studiendesigns der Studien 238 und 029	20
2.3.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung	27
2.3.2.3 Datenschnitte	29
2.3.2.4 Patientencharakteristika	30
2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer.....	33
2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich	35
2.3.3.1 Ähnlichkeit der Studienpopulationen	36
2.3.3.2 Zeiträume der Studiendurchführung.....	37
2.3.3.3 Ähnlichkeit des Brückenkomparators.....	39
2.3.3.4 Ähnlichkeit für den Endpunkt Rezidive	39
2.3.3.5 Erhebungsstrategien für Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	41
2.3.3.6 Operationalisierung von immunvermittelten UEs	41
2.3.3.7 Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien	42
2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	42
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	43
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	43
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	45
2.4.3 Ergebnisse	47
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	56

2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	56
2.5.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	56
2.5.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	58
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	60
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 I, Abschnitt 3.2).....	60
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	60
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	60
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	60
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	67
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 I, Abschnitt 3.3).....	67
3.2.1	Behandlungsdauer	67
3.2.2	Verbrauch	68
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	68
3.2.6	Versorgungsanteile	68
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	69
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	69
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	70
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	71
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
5	Literatur	74
Anhang A	Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen aus den Studien 238 und 029.....	79
A.1	Endpunkt Gesamtüberleben	79
A.2	Endpunkt rezidivfreies Überleben	80
A.3	Endpunkt SUEs	81
A.4	Endpunkt schwere UEs	82
A.5	Endpunkt Abbruch wegen UEs	83

Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus den Studien 238 und 029	84
Anhang C	Analysen zum Merkmal Krankheitsstadium nach AJCC aus der Studie 238 für das rezidivfreie Überleben (Kaplan-Meier-Kurven).....	101
Anhang D	Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien für die Studien 238 und 029	102
Anhang E	Ergänzende Darstellungen zu Design und Patientenpopulation der Studie IMMUNED	104
Anhang F	Dokumentation der Suchstrategien	108
Anhang G	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	4
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	21
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	24
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	28
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	31
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	34
Tabelle 11: Überlebensraten im Brückenkomparator Ipilimumab – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	37
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	42
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	44
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	46
Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	48
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo ...	51
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten	57
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten	58
Tabelle 19: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	59
Tabelle 20: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	69
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	70
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	71
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238	85

Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238	89
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238.....	90
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238.....	91
Tabelle 27: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029....	93
Tabelle 28: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029..	97
Tabelle 29: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029	98
Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029	99
Tabelle 31: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (Gesamtpopulation) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	102
Tabelle 32: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. Placebo.....	104
Tabelle 33: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. Placebo	105
Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	106

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten	19
Abbildung 2: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	61
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)	79
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016)	79
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)	80
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016)	80
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)	81
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016)	81
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020).....	82
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016).....	82
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Abbruch wegen UEs (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)	83
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Abbruch wegen UEs (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016)	83
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C bzw. IV nach AJCC, Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)	101

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 (Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IIT	Investigator-initiated Trial
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MEK	mitogen-activated extracellular signal-regulated Kinase
NED	No Evidence of Disease (ohne Anzeichen von Erkrankung)
PD-1	Programmed-Death-Protein-1
PD-L1	Programmed-Death-Ligand-1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 27.08.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt [1]. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.02.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2021 aus [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 21.02.2019 [3] erfolgte die Befristung aufgrund von ausstehenden Auswertungen aus der Studie CA209-238. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen aus dieser Studie zu keinem der verfügbaren und für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitte Auswertungen vor und die finale Analyse des Gesamtüberlebens stand aus. Darüber hinaus lagen für den Endpunkt Rezidive lediglich Ergebnisse einer Interimsanalyse mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten vor. Die finale Auswertung sollte nach einer Mindestbeobachtungsdauer von 36 Monaten erfolgen und stand ebenfalls noch aus [3]. Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

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 eines externen Sachverständigen (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.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<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
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 I, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 I, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 Abs. 1 AM-NutzenV [4]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff Nivolumab erstmalig zum 27.08.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2021 aus. Die Befristung erfolgte aufgrund von ausstehenden Auswertungen aus der Studie CA209-238, da zu keinem der verfügbaren Datenschnitte Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben vorlagen und die Auswertungen zum rezidivfreien Überleben auf Ergebnissen von Interimsanalysen basierten. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none">▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)oder▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)oder▪ Beobachtendes Abwarten^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten nicht weiter spezifiziert.
BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU wählt aus den dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten und folgt damit der Festlegung des G-BA.

In der klinischen Praxis erfolgt 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.

Das in Tabelle 2 dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Krankheitsstadien III bis 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.

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) IMMUNED. Die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation zu dieser Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet (zur Begründung siehe unten). Der pU selbst zieht die Studie IMMUNED lediglich als Unterstützung für einen von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten auf Basis von RCTs heran. Für diesen indirekten Vergleich identifiziert der pU die Studien CA209-238 und CA184-029 (nachfolgend als Studien 238 und 029 bezeichnet).

Die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie IMMUNED sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die Gesamtpopulation der Studie zum Teil auch Patientinnen und Patienten ohne vollständige chirurgische Resektion des fernmetastasierten Melanoms umfasst. Diese fallen nicht unter die vorliegende Fragestellung und sind durch eine Strategie des Beobachtenden Abwartens im Placeboarm der Studie ggf. untertherapiert. Wie viele Patientinnen und Patienten dies tatsächlich betrifft, kann aus den verfügbaren Informationen nicht abgeschätzt werden. Die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation der Studie sind daher potenziell zum Vorteil von Nivolumab verzerrt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wären aus diesem Grund Analysen zur Studie IMMUNED notwendig, die auf einer der Fragestellung entsprechenden Teilpopulation basieren (Patientinnen und Patienten nach vollständiger Resektion). Solche Analysen legt der pU jedoch nicht vor.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante RCT für den direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Die Nutzenbewertung erfolgt somit auf Basis des vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studie 238 (Studie mit Nivolumab)

Die Studie 238 ist eine 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 einem Eastern Cooperative Oncology Group 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 ursprünglichen Zulassung von Nivolumab für das vorliegende Anwendungsgebiet nach einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema. Zusätzlich zu Nivolumab erhielten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein Placebo nach dem Behandlungsschema der Vergleichsintervention Ipilimumab. Im Vergleichsarm wurde Ipilimumab und ein Placebo für Nivolumab verabreicht. 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.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (29.01.2020) herangezogen.

Studie 029 (Studie mit Placebo)

Die Studie 029 ist eine 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 einem 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 bis zum Auftreten eines Rezidivs oder nicht akzeptabler anhaltender Toxizität. Die Behandlungsdauer war in beiden Studienarmen auf 3 Jahre festgelegt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, fernmetastasenfreies Überleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (13.05.2016) herangezogen.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die 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 durchgeführten Untersuchungen umfassen zwar nicht vollständig die Empfehlungen der Leitlinie, dennoch wurde eine engmaschige und gezielt auf die Erkennung von lokalen, regionalen sowie Fernrezidiven ausgerichtete Nachsorgestrategie eingesetzt. Diese wird als hinreichende Annäherung an die oben beschriebene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich

Aus den Einschlusskriterien der Studien ergeben sich Unterschiede im Krankheitsstadium der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Studie 238: Krankheitsstadium IIIB/C und IV,

Studie 029: Krankheitsstadium IIIA und IIIB/C). In der Studie 239 liegen somit keine Daten zum Krankheitsstadium IIIA, in der Studie 029 keine Daten zum Krankheitsstadium IV vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für beide Studien Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für den indirekten Vergleich herangezogen.

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab für die vorliegende Fragestellung wird durch den indirekten Vergleich auf Basis der Teilpopulation allerdings 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 vorliegenden Nutzenbewertung beziehen sich daher auf die Teilpopulation mit den Krankheitsstadien IIIB und IIIC.

Die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien 238 und 029 zeigt neben den unterschiedlichen Krankheitsstadien der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Unterschiede, die die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich endpunktübergreifend infrage stellen. Die Studien werden daher insgesamt für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC als hinreichend ähnlich angesehen.

Endpunktspezifisch ist die Durchführung des indirekten Vergleichs jedoch nicht immer möglich, weil aus unterschiedlichen Gründen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vorliegen (Gesamtüberleben: aufgrund von Unterschieden im Versorgungsstandard keine hinreichend ähnlichen Ergebnisse, Gesundheitszustand erhoben über die visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]: Endpunkt nur in 1 Studie erhoben, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 [EORTC QLQ-C30]: unterschiedliche Erhebungsstrategien, immunvermittelte UEs: keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung verfügbar). Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die beiden Studien 238 und 029 als niedrig eingestuft.

Für Endpunkte, für die keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs und weitere spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zwar als niedrig eingeschätzt, allerdings ist die Ergebnissicherheit dennoch eingeschränkt. Für diese Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs damit nicht erfüllt, es wird jeweils kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Nivolumab mit Placebo vorliegt, kann die Konsistenzannahme nicht geprüft werden. Daher hat der adjustierte indirekte Vergleich maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Rezidive

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Rezidive der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs herangezogen.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC. Die Ergebnisse beider Operationalisierungen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. In der vorliegenden Datensituation wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der

Patientinnen und Patienten mit Rezidiv sowie den zeitlichen Verläufen das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als erheblich eingestuft.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich durchgeführt. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.

Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV

Der Zusatznutzen im indirekten Vergleich wird auf Grundlage der Ergebnisse der in beiden Studien 238 und 029 untersuchten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC abgeleitet. Jedoch lässt sich in der vorliegenden spezifischen Datensituation die Aussage zum Zusatznutzen auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV übertragen. Eine Übertragung des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA ist dagegen nicht ausreichend durch Daten gestützt und daher nicht möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich. Für die

Endpunkte in den Kategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund endpunktspezifischer Aspekte, die die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich infrage stellen bzw. der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird für die patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorien jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet. Aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit insbesondere der Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ist keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden möglich. In der vorliegenden spezifischen Datensituation wird allerdings nicht davon ausgegangen, dass der mögliche Schaden bei diesen Endpunkten den erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive gänzlich infrage stellen kann. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in der vorliegenden Datensituation jedoch nicht quantifizierbar.

Der Zusatznutzen im indirekten Vergleich wird auf Grundlage der Ergebnisse der in beiden Studien 238 und 029 untersuchten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC abgeleitet. Jedoch lässt sich hier die Aussage zum Zusatznutzen auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV übertragen.

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 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Beobachtendes Abwarten 	<i>Krankheitsstadium IIIB/C und IV:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <i>Krankheitsstadium IIIA:</i> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie 238 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, in der Studie 029 befand sich in Ipilimumab-Arm 1 Patientin oder 1 Patient mit einem ECOG-PS = 2. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

2.2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Beobachtendes Abwarten^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten nicht weiter spezifiziert. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.3.2.1.</p> <p>BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten und folgt damit der Festlegung des G-BA.

In der klinischen Praxis erfolgt 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 [6].

Das in Tabelle 4 dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Krankheitsstadien III bis 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 [7].

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:

- Studienlisten (Stand zum 10.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 10.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 01.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 02.02.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 16.04.2021), Suchstrategien siehe Anhang F
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.04.2021), Suchstrategien siehe Anhang F

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) IMMUNED [8]. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet (zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt zum Studienpool des pU). Der pU selbst zieht die Studie IMMUNED lediglich als Unterstützung für einen von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten auf Basis von RCTs heran. Für diesen indirekten Vergleich identifiziert der pU 2 Studien.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante RCT für den direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung zu Nivolumab (Dossierbewertung A18-53 [9] und Addendum A19-01 [10]) keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Studienpool des pU

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich heran, der die Studien CA209-238 und CA184-029 (nachfolgend als Studien 238 und 029 bezeichnet) umfasst und bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Nivolumab als relevant erachtet wurde [9,10]. Zusätzlich zieht der pU als unterstützende Evidenz die RCT IMMUNED zum direkten Vergleich von Nivolumab und Placebo (als Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten) heran. Als primäre Datenquelle seiner Nutzenbewertung dient nach Angabe des pU der adjustierte indirekte Vergleich. Dies begründet er damit, dass es sich bei der Studie IMMUNED um eine laufende Studie handle, deren Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ausstünden, sowie damit, dass das Patientenkollektiv der Studie das Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht vollständig abdecke.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie IMMUNED sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Studiendesign der Studie IMMUNED

Bei der Studie IMMUNED handelt es sich um eine 2015 gestartete und aktuell noch laufende RCT. Nach Angaben des pU in Modul 4 I des Dossiers handelt es sich um ein Investigator-initiated Trial (IIT), an dem der pU lediglich durch die Bereitstellung der Prüfinerventionen finanziell beteiligt ist. Der pU gibt in Modul 4 I des Dossiers an, darüber hinaus in keiner Weise an der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie beteiligt zu sein. Gemäß Angaben in Zimmer et al [8] hat der pU die Studie als Geldgeber unterstützt, indem er Drittmittel für die Studienkoordination und -dokumentation, das Monitoring und das Datenmanagement zur Verfügung gestellt hat. Für seine Nutzenbewertung greift der pU dennoch ausschließlich auf öffentlich verfügbare Informationen in Form von Registereinträgen [11,12] sowie einer Publikation [8] zurück.

Die Studie IMMUNED ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit 3 Studienarmen zum Vergleich von Nivolumab bzw. der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab mit Placebo. Die Studie wird ausschließlich in Deutschland durchgeführt. Insgesamt wurden 167 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IV (mit Fernmetastasen) in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1:1 einer Behandlung mit Nivolumab (N = 59), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (N = 56) oder Placebo (N = 52) zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn eine Operation oder Strahlentherapie zur Behandlung des Melanoms erhalten haben und durften anschließend keine Krankheitszeichen mehr zeigen (No Evidence of Disease [NED]). Zu Studienbeginn mussten die Patientinnen und Patienten außerdem einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 haben.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind u. a. Gesamtüberleben und Endpunkte zu Nebenwirkungen. Bislang sind aus der Studie

Auswertungen zum rezidivfreien Überleben und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus einer prädefinierten Interimsanalyse verfügbar (Datenschnitt vom 02.07.2019). Diese Analyse war nach 90 Ereignissen im rezidivfreien Überleben und einer Beobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten für alle Patientinnen und Patienten geplant. Die finale Analyse des rezidivfreien Überlebens sowie der sekundären Endpunkte einschließlich des Gesamtüberlebens ist mit Erreichen einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten für alle Patientinnen und Patienten geplant (gemäß Angabe des pU in Modul 4 I des Dossiers voraussichtlich im Oktober 2021).

Detaillierte Informationen zum Studiendesign, den eingesetzten Interventionen sowie den Patientencharakteristika für den Nivolumab- sowie den Placeboarm der Studie IMMUNED sind in Tabelle 32, Tabelle 33 und Tabelle 34 in Anhang E dargestellt. Die Patientinnen und Patienten, die eine Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab erhalten, werden im Folgenden nicht weiter betrachtet, da die Kombination der beiden Wirkstoffe im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und für einen direkten Vergleich von Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant ist.

Gesamtpopulation im Kontrollarm der Studie IMMUNED potenziell untertherapiert

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab als Monotherapie für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Krankheitsstadium III oder IV gemäß AJCC) nach vollständiger Resektion zugelassen [13]. Zur Definition der vollständigen Resektion wird in der Fachinformation auf die Zulassungsstudie 238 verwiesen, für die gemäß Studienprotokoll eine vollständige chirurgische Resektion mit negativen Schnitträndern Voraussetzung für den Studieneinschluss war [14].

In die Studie IMMUNED wurden gemäß Studienplanung Patientinnen und Patienten nach einer Operation oder Strahlentherapie eingeschlossen, die anschließend keine Krankheitszeichen aufwiesen (NED). Aus dem Studienprotokoll geht nicht hervor, über welche Kriterien NED in der Studie IMMUNED definiert ist [8]. Somit bleibt unklar, inwiefern Patientinnen und Patienten nach einer Operation die Kriterien einer vollständigen chirurgischen Resektion gemäß der Zulassungsstudie 238 erfüllen mussten und damit der für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation entsprechen. Tatsächlich erhielten 81 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und 71 % im Placeboarm als Vorbehandlung ausschließlich eine Operation. Angaben dazu, ob bei diesen Patientinnen und Patienten eine vollständige Resektion vorlag, liegen nicht vor. 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen erhielten ausschließlich eine Strahlentherapie und 8 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm bzw. 19 % im Placeboarm erhielten eine Kombination aus Operation und Strahlentherapie (siehe Tabelle 34 in Anhang E). Es liegen keine Angaben dazu vor, warum bei den Patientinnen und Patienten der letztgenannten Gruppe zusätzlich zur Operation eine Strahlentherapie durchgeführt wurde. Sollte der Grund dafür sein, dass eine initiale Operation nicht zu einer vollständigen Resektion geführt hat, so wären die Patientinnen und Patienten nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst und im Placeboarm durch eine Strategie des beobachtenden Abwartens gegebenenfalls untertherapiert.

Gleiches gilt für diejenigen Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die ausschließlich mit einer Strahlentherapie behandelt wurden oder bei denen nach alleiniger Operation keine vollständige Resektion vorlag. Wie viele Patientinnen und Patienten dies insgesamt tatsächlich betrifft, kann aus den verfügbaren Informationen nicht abgeschätzt werden.

Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, metastasierten Melanom sind zielgerichtete Therapieoptionen zugelassen (beispielsweise Nivolumab oder die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab [13]), die gemäß Leitlinie empfohlen werden [6]. Patientinnen und Patienten ohne vollständige Resektion im Nivolumab-Arm erhielten in der Studie IMMUNED im Gegensatz zu denjenigen im Placeboarm damit eine der empfohlenen verfügbaren Therapieoptionen in diesem Stadium der Erkrankung. Die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation der Studie sind daher potenziell zum Vorteil von Nivolumab verzerrt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wären aus diesem Grund Analysen zur Studie IMMUNED notwendig, die auf einer der Fragestellung entsprechenden Teilpopulation basieren (Patientinnen und Patienten nach vollständiger Resektion). Solche Analysen legt der pU jedoch nicht vor.

Zusätzlich erscheint die Krankheitsgeschichte der Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss auf Basis der Angaben zu vorangegangenen systemischen Therapien (siehe Tabelle 34 in Anhang E) unklar. Die vorliegenden Informationen lassen beispielsweise keine Aussagen dazu zu, welche adjuvanten systemischen Therapien im Rahmen der Behandlung einer früheren Erkrankung erfolgten und welche Therapien ggf. begleitend zur Operation oder Strahlentherapie direkt vor Studieneinschluss gegeben wurden. Aus den Angaben geht jedoch hervor, dass im Placeboarm der Studie der Anteil der systemisch vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit 38 % etwa doppelt so hoch liegt wie im Nivolumab-Arm.

Zusammenfassung

Auf Basis der vorliegenden Informationen bleibt unklar, welcher Anteil der in die Studie IMMUNED eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine vollständige Resektion erhalten hat, und damit der für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation entspricht. Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, metastasierten Melanom, die nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst sind, wurden zum Teil ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Dabei bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten dies insgesamt tatsächlich betrifft. Im Nivolumab-Arm der Studie erhielten solche Patientinnen und Patienten im Gegensatz zu denjenigen im Placeboarm mit Nivolumab eine der empfohlenen verfügbaren Therapieoptionen in diesem Stadium der Erkrankung. Damit sind die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation der Studie potenziell zum Vorteil von Nivolumab verzerrt. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie IMMUNED sind für die vorliegende Nutzenbewertung damit nicht geeignet. Stattdessen wären Analysen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten nach vollständiger Resektion notwendig.

Analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung [9,10] erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auf Basis des vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab vor. Der indirekte Vergleich umfasst jeweils 1 Studie auf jeder Seite des Vergleichs. Der pU gibt an, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet als mögliche Brückenkomparatoren sowohl Ipilimumab als auch die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (Nivolumab + Ipilimumab) infrage kommen. Für die Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Nivolumab + Ipilimumab jedoch nur die laufende Studie IMMUNED, die er bereits als direkt vergleichende unterstützende Evidenz für seine Nutzenbewertung heranzieht. Aus diesem Grund sowie in Konsistenz zum vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wählt der pU Ipilimumab als Brückenkomparator für seinen indirekten Vergleich.

Die Begründung des pU ist nachvollziehbar. Übereinstimmend mit dem pU wird Ipilimumab als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen. In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien des indirekten Vergleichs eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Nivolumab vs. Ipilimumab						
CA209-238 CheckMate 238 (238 ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [15,16]	ja [9,14,17-19]
Placebo vs. Ipilimumab						
CA184-029 (029 ^d)	nein	ja	nein	nein ^e	ja [20,21]	ja [9,19,22-25]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für den indirekten Vergleich stimmt mit dem des pU und mit dem der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Nivolumab [9,10] überein. Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

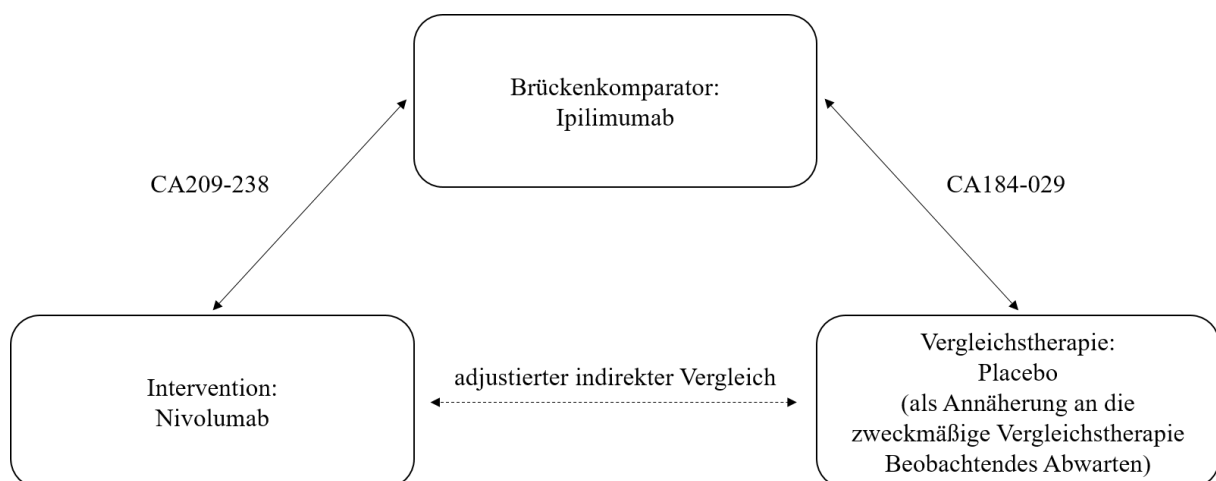


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

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: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Nivolumab vs. Ipilimumab						
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 ärztlicher Entscheidung oder derjenigen der Patientinnen und Patienten Beobachtung ^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 03/2015–01/2020 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Datenschnitt^f: 12.06.2017 ▪ 2. Datenschnitt^g: 14.12.2017 ▪ 3. Datenschnitt^h (finale Analyse): 29.01.2020 	primär: rezidivfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Placebo vs. Ipilimumab						
029	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit vollständig reseziertem Melanom, Stadium IIIA/B/C ⁱ	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 ärztlicher Entscheidung oder derjenigen der Patientinnen und Patienten Beobachtung ^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 06/2008–11/2018	primär: rezidivfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs ▪ 1. Datenschnitt ^f 17.12.2013 ▪ 2. Datenschnitt (finale Analyse) ^k : 13.05.2016

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<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.</p> <p>e. endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben</p> <p>f. prädefinierte Interimsanalyse für das rezidivfreie Überleben nach ~ 350 Ereignissen (≥ 18 Monate Beobachtung)</p> <p>g. Datenschnitt für das rezidivfreie Überleben / das fernmetastasenfreie Überleben (≥ 24 Monate Beobachtung); aufgrund einer Anforderung der Zulassungsbehörde</p> <p>h. finale Analyse für das rezidivfreie Überleben (nach ~ 450 Ereignissen; ≥ 36 Monate Beobachtung) und Gesamtüberleben (≥ 48 Monate Beobachtung)</p> <p>i. Klassifikation gemäß AJCC (Version 6)</p> <p>j. prädefinierte primäre Analyse für das rezidivfreie Überleben nach 512 Ereignissen</p> <p>k. finale Analyse für die Endpunkte Gesamtüberleben und fernmetastasenfreies Überleben, Follow-up Auswertung für das rezidivfreie Überleben (≥ 53 Monate Beobachtung)</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Nivolumab vs. Ipilimumab		
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 keine Dosisänderung ^a erlaubt für Nivolumab und Ipilimumab	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^b <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 antineoplastische Therapien 		
Placebo vs. Ipilimumab		
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
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Resektion der betroffenen Lymphknoten ≤ 12 Wochen vor Randomisierung ▪ Resektion des Melanoms <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Strahlentherapie im Bereich der Lymphknoten-Dissektion ▪ Interferon, Onkologika, immunsuppressive Wirkstoffe (außer zur Behandlung von UEs), systemische Kortikosteroide (außer bei während der Studie aufgetretenen Endokrinopathien, die eine stabile Dosis wie Hydrokortison benötigen) ▪ Ipilimumab ▪ andere Prüfpräparate innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Impfstoffe bis zu 4 Wochen vor Beginn und nach Ende der Studienmedikation 		
<p>a. Aussetzen der Dosis aufgrund von UEs und nach Einschätzung der Prüfarztin / des Prüfarztes bzw. Anpassung der Dosis bei Gewichtsdivergenz ≥ 10 % gegenüber Baseline möglich</p> <p>b. Betrifft nicht die im indirekten Vergleich herangezogene Teilpopulation (Krankheitsstadien IIIB/IIIC).</p> <p>c. Aussetzen einer Dosis aufgrund von UEs und nach Einschätzung der Prüfarztin / des Prüfarztes möglich</p> <p>i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Endothelwachstumsfaktor; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Studie 238 (Nivolumab vs. Ipilimumab)

Die Studie 238 ist eine 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 einem 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 nach einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema. Die Zulassung für Nivolumab erfolgte ursprünglich mit dem in dieser Studie angewendeten Dosierungsschema. Dieses wurde nach der Zulassung angepasst und sieht nun die Verabreichung von Nivolumab in einer fixen Dosierung (240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen) unabhängig vom Körpergewicht vor [26]. Gemäß Fachinformation von Nivolumab konnten basierend auf dem Modeling der Dosis-Exposition im Zusammenhang mit Wirksamkeit und Sicherheit keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen den Dosierungsschemata festgestellt werden [13]. Für den in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird davon ausgegangen, dass die Abweichung im Dosierungsschema von Nivolumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Zusätzlich zu Nivolumab erhielten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm 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 das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studie 029 (Placebo vs. Ipilimumab)

Die Studie 029 ist eine 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 einem 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 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 das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, fernmetastasenfreies Überleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung zu Nivolumab [9,10] die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms umfasst [6]. Eine detaillierte Beschreibung der gemäß Leitlinienversion 3.1 [27] empfohlenen Nachsorgestrategie bestehend aus den Komponenten körperliche Untersuchung, bildgebende Untersuchungen (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie), Lymphknotenultraschall sowie der Bestimmung des Tumormarkers S100B findet sich in der Dossierbewertung A18-53 [9]. In der zwischenzeitlich veröffentlichten aktuellen Leitlinienversion 3.3 erfolgte im Vergleich zur Version 3.1 keine Änderung der Empfehlungen zur Nachsorge.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie 029

In der Studie 029 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten ausgelegt. Wie bereits ausführlich in der Dossierbewertung A18-53 [9] diskutiert, umfassen die in der Studie durchgeführten Untersuchungen zwar nicht vollständig die Empfehlungen der Leitlinie, dennoch wurde eine engmaschige und gezielt auf die Erkennung von lokalen, regionalen sowie Fernrezidiven ausgerichtete Nachsorgestrategie eingesetzt. Diese wird weiterhin als hinreichende Annäherung an die oben beschriebene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Geeignete Patientenpopulation für den indirekten Vergleich

Der pU legt in Modul 4 I des Dossiers für die Studien 238 und 029 jeweils Analysen zur Gesamtpopulation vor, die er für seine Nutzenbewertung heranzieht. Abweichend vom pU werden für die vorliegende Nutzenbewertung analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung für beide Studien Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für den indirekten Vergleich herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.3.1). Sämtliche Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung beziehen sich daher auf die Teilpopulation mit den Krankheitsstadien IIIB und IIIC.

2.3.2.2 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
Nivolumab vs. Ipilimumab	
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
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei Studienabbruch ^a 2. Nachbeobachtungsvisite: 84 ± 7 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei Studienabbruch ^a 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
Placebo vs. Ipilimumab	
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
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis zu 2 Jahre unabhängig vom Krankheitsverlauf
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zu 2 Jahre unabhängig vom Krankheitsverlauf
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	Nachbeobachtungszeitraum von 70 Tagen ^b nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<p>a. ± 7 Tage, wenn der Studienabbruch > 37 Tage nach der letzten Dosis stattfand</p> <p>b. Spätere Toxizitäten wurden auch über den Nachbeobachtungszeitraum von 70 Tagen 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.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

In beiden Studien sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität, jeweils erhoben über den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) systematisch verkürzt. 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.

Für die Studie 238 sind auch die Beobachtungszeiten für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen systematisch verkürzt. In der Studie 029 wurden diese Endpunkte nach einem Therapieabbruch oder –ende auch über den Nachbeobachtungszeitraum hinaus in einer Post-Studienbefragung weiter erhoben. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor, ob diese Erfassung von Nebenwirkungen insgesamt bis zum Studienende erfolgen sollte.

2.3.2.3 Datenschnitte

Studie 238

Für die Studie 238 wurden 3 Datenschnitte durchgeführt:

- Bei dem 1. Datenschnitt (12.06.2017) handelt es sich um eine prädefinierte Interimsanalyse für das rezidivfreie Überleben nach etwa 350 Ereignissen und einer Beobachtungsdauer von mindestens 18 Monaten für alle Patientinnen und Patienten.
- 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 Auswertungen zum rezidivfreien Überleben und zum fernmetastasenfreien Überleben.
- Mit dem 3. Datenschnitt (29.01.2020) erfolgte die finale Analyse für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 48 Monaten für alle Patientinnen und Patienten, entsprechend der geplanten finalen Analyse zum Gesamtüberleben. Für das rezidivfreie Überleben war die finale Analyse nach etwa 450 Ereignissen und einer Beobachtungsdauer von mindestens 36 Monaten für alle Patientinnen und Patienten geplant.

Für die vorangegangene Nutzenbewertung hat der pU für die Studie 238 Ergebnisse zu den ersten beiden Datenschnitten (zum 12.06.2017 und zum 14.12.2017) vorgelegt, für die jeweils keine Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen war. Zudem stand die finale Analyse zum rezidivfreien Überleben mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 36 Monaten aus. Der pU legt in Modul 4 I des Dossiers nun gemäß Befristungsaufgabe des G-BA Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten zum finalen Datenschnitt vom 29.01.2020 vor. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Studie 029

Für die Studie 029 wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- Der erste, a priori geplante Datenschnitt für die primäre Auswertung zum rezidivfreien Überleben wurde am 17.12.2013 durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer lag für diesen Datenschnitt bei 2,7 Jahren.
- Mit dem zweiten Datenschnitt vom 13.05.2016 erfolgte die finale Auswertung zum Gesamtüberleben und zum fernmetastasenfreien Überleben sowie eine Follow-up Auswertung für das rezidivfreie Überleben. Zu dieser Analyse lag die geplante Beobachtungsdauer für alle Patientinnen und Patienten bei mindestens 53 Monaten.

Für die Studie 029 hat der pU bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung Ergebnisse zu den beiden durchgeführten Datenschnitten vorgelegt. Der pU legt in Modul 4 I des Dossiers nun Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 13.05.2016 vor. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend basiert der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Nivolumab und Placebo für die vorliegende Nutzenbewertung übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU auf den Ergebnissen der finalen Datenschnitte der beiden Studien 238 (Datenschnitt vom 29.01.2020) und 029 (Datenschnitt vom 13.05.2016) mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 48 bzw. 53 Monaten.

2.3.2.4 Patientencharakteristika

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	238		029	
	Nivolumab	Ipilimumab	Ipilimumab	Placebo
	N ^a = 367	N ^a = 366	N ^a = 377	N ^a = 388
Alter [Jahre], MW (SD)	54,8 (13,4)	53,2 (13,7)	51,5 (13,1)	52,5 (12,6)
< 65, n (%)	265 (72,2)	277 (75,7)	308 (81,7)	309 (79,6)
≥ 65 – < 75, n (%)	87 (23,7)	78 (21,3)	58 (15,4)	71 (18,3)
≥ 75, n (%)	15 (4,1)	11 (3,0)	11 (2,9)	8 (2,1)
Geschlecht [w / m], %	41/59	42/58	37/63	36/64
Abstammung, n (%)				
kaukasisch	342 (93,2)	350 (95,6)	373 (98,9)	388 (100,0)
andere	25 (6,8) ^b	16 (4,4)	4 (1,1) ^b	0 (0) ^b
Region, n (%)				
Europa	209 (56,9)	199 (54,4)	266 (70,6)	280 (72,2)
USA + Kanada	110 (30,0)	116 (31,7)	95 (25,2)	95 (24,5)
Rest der Welt	48 (13,1)	51 (13,9)	16 (4,2)	13 (3,4)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)				
IIIA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IIIB	163 (44,4)	148 (40,4)	213 (56,5)	207 (53,4)
IIIC	204 (55,6)	218 (59,6)	164 (43,5) ^b	181 (46,6) ^b
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
In-transit Metastasen, n (%) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ulzeration des Primärtumors, n (%) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PD-L1-Status, n (%)				
positiv (≥ 1 % der Tumorzellmembranfärbung)	234 (63,8)	248 (67,8)	k. A.	k. A.
negativ (< 1 % der Tumorzellmembranfärbung)	132 (36,0)	118 (32,2)	k. A.	k. A.
nicht quantifizierbar / unbekannt	1 (0,3)	0 (0)	k. A.	k. A.
Zeit seit der Tumorresektion [Wochen], MW (SD)	8,9 (2,6)	9,2 (3,0)	9,3 (2,2)	9,3 (2,3)
ECOG-PS				
0	331 (90,2)	329 (89,9)	354 (93,9)	366 (94,3)
1	36 (9,8)	37 (10,1)	22 (5,8)	22 (5,7)
2	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	0
Therapieabbruch, n (%) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. eigene Berechnung
c. Der pU hat für die vorangegangene Nutzenbewertung ausschließlich Angaben für die Gesamtpopulation der Studie vorgelegt [9]. In Modul 4 I des Dossiers legt der pU keine Angaben zur Charakterisierung der Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C vor.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	238		029	
	Nivolumab	Ipilimumab	Ipilimumab	Placebo
Charakteristikum Kategorie	N ^a = 367	N ^a = 366	N ^a = 377	N ^a = 388
AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Der pU legt in Modul 4 I des Dossiers ausschließlich Angaben zur Charakterisierung der Gesamtpopulation der beiden Studien vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den indirekten Vergleich jedoch analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung aus beiden Studien die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.3.1). In Tabelle 9 sind daher Angaben zur Charakterisierung dieser Teilpopulation dargestellt, die der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorangegangenen Nutzenbewertung vorgelegt hat (siehe Addendum A19-01 [10]).

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studienarmen sowie zwischen den Studien 238 und 029 jeweils hinreichend ausgewogen. In beiden Studien war die Mehrheit der Patientinnen und Patienten männlich, im Mittel etwa 53 Jahre alt und hauptsächlich kaukasischer Abstammung. Der Großteil der Patientinnen und Patienten hatte zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0, und die Zeit zwischen der Resektion und der Randomisierung war mit etwa 9 Wochen in allen Studienarmen vergleichbar.

In der Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die AJCC-Stadien IIIB und IIIC zeigen sich Unterschiede zwischen den Studien mit einem etwas höheren Anteil in Krankheitsstadium IIIC in der Studie 238 (etwa 57 %) im Gegensatz zur Studie 029 (etwa 45 %).

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapie- oder Studienabbruch für die finalen Datenschnitte der Studien liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation der beiden Studien vor, wobei Angaben zum Studienabbruch ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie 238 verfügbar sind.

In der Studie 238 hatten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts im Nivolumab-Arm 39 % und im Ipilimumab-Arm 73 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation die Therapie abgebrochen. Therapieabbrüche erfolgten im Nivolumab-Arm hauptsächlich aufgrund von Rezidiven, im Ipilimumab-Arm aufgrund von Toxizität bzw. UEs. Zum finalen Datenschnitt hatten 30 % der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und 34 % im Ipilimumab-Arm die Studie abgebrochen, wobei der Großteil dieser Studienabbrüche durch Todesfälle bedingt war.

In der Studie 029 hatten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts im Placeboarm 70 % der Patientinnen und Patienten und im Ipilimumab-Arm 87 % der Gesamtpopulation die Therapie abgebrochen. Therapieabbrüche erfolgten im Placeboarm hauptsächlich aufgrund von Rezidiven, im Ipilimumab-Arm aufgrund von UEs.

Insgesamt stellen die für die vorliegende Nutzenbewertung verfügbaren Angaben analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung die Eignung der Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC aus den beiden Studien für den indirekten Vergleich nicht infrage (siehe auch Abschnitt 2.3.3).

2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer

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

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkompator
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Studie mit Nivolumab vs. Ipilimumab		
238	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 367
Datenschnitt 29.01.2020		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	11,50 [0; 11,8]	2,73 [0; 12,2]
Mittelwert (SD)	8,97 (k. A.)	5,25 (k. A.)
Beobachtungsdauer ^a [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	51,09 [38,77; 52,70]	50,89 [37,95; 52,27]
Mittelwert (SD)	43,94 (14,44)	43,03 (15,36)
rezidivfreies Überleben		
Median [Q1; Q3]	49,54 [9,53; 51,98]	24,02 [5,59; 51,32]
Mittelwert (SD)	33,79 (21,77)	27,82 (21,63)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten vorhanden	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Studie mit Placebo vs. Ipilimumab		
029	Placebo N = 377	Ipilimumab N = 373
Datenschnitt 13.05.2016		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	8,61 [0; 43,8]	2,10 [0; 39,1]
Mittelwert (SD)	15,42 (k. A.)	9,31 (k. A.)
Beobachtungsdauer ^a [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	52,63 [19,32; 64,76]	55,52 [24,25; 65,58]
Mittelwert (SD)	43,90 (24,76)	46,65 (23,39)
rezidivfreies Überleben		
Median [Q1; Q3]	11,96 [3,88; 55,36]	20,83 [5,75; 60,88]
Mittelwert (SD)	26,07 (26,67)	31,66 (27,31)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten vorhanden	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Brückenkompator
Dauer Studienphase Endpunktkategorie		
a. Der pU macht keine Angaben zur Methodik der Bestimmung der Beobachtungsdauern. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Sowohl zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien 238 und 029 als auch zwischen den Studien bestehen Unterschiede bei den Behandlungsdauern in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC. In beiden Studien wurden Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm wesentlich kürzer behandelt als im Nivolumab- bzw. Placeboarm. Darüber hinaus besteht zwischen den Ipilimumab-Armen der beiden Studien ein deutlicher Unterschied in der mittleren Behandlungsdauer. In der medianen Behandlungsdauer zeigt sich dagegen kein deutlicher Unterschied. Vorzeitige Behandlungsabbrüche waren in den Ipilimumab-Armen beider Studien hauptsächlich auf Toxizität bzw. UEs zurückzuführen.

Für die Beobachtungsdauern zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine relevanten Unterschiede. Ein auffälliger Unterschied in den Beobachtungsdauern zeigt sich für das rezidivfreie Überleben. In der Studie 238 war die mediane Beobachtungsdauer im Nivolumab-Arm doppelt so hoch wie im Ipilimumab-Am. In der Studie 029 wurde der Endpunkt im Ipilimumab-Arm im Median doppelt so lange beobachtet wie im Placeboarm. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine Angaben zu Beobachtungsdauern vor.

Zu den endpunktspezifischen Auswirkungen auf die Ähnlichkeit und das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, die sich aus den oben beschriebenen Unterschiede für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben, siehe Abschnitte 2.3.3 und 2.4.2.

2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den im vorherigen Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Studiencharakteristika ergeben sich mehrere die Ähnlichkeit der Studien betreffende Aspekte. Diese endpunktübergreifenden und –spezifischen Aspekte werden im Folgenden diskutiert. Einige der Aspekte wurden bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Nivolumab (Dossierbewertung A18-53 [9] und Addendum A19-01 [10]) ausführlich diskutiert, worauf an den entsprechenden Stellen jeweils verwiesen wird.

2.3.3.1 Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Geeignete Patientenpopulation für den indirekten Vergleich

Der pU legt in Modul 4 I des Dossiers für die Studien 238 und 029 jeweils Analysen zur Gesamtpopulation vor, die er für seine Nutzenbewertung heranzieht. Aus den Einschlusskriterien der Studien ergeben sich allerdings Unterschiede im Krankheitsstadium der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Studie 238: Krankheitsstadium IIIB/C und IV, Studie 029: Krankheitsstadium IIIA und IIIB/C). In der Studie 239 liegen somit keine Daten zum Krankheitsstadium IIIA, in der Studie 029 keine Daten zum Krankheitsstadium IV vor. Der pU legt in Modul 4 I des Dossiers für beide Studien jeweils zusätzliche Analysen vor, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC (d. h. den überlappenden Krankheitsstadien) eingeschlossen wurden.

Abweichend vom pU werden für die vorliegende Nutzenbewertung analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung für beide Studien Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für den indirekten Vergleich herangezogen (zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.2 der Dossierbewertung A18-53 [9]).

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab für die vorliegende Fragestellung wird durch den indirekten Vergleich auf Basis der Teilpopulation allerdings 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 vorliegenden Nutzenbewertung beziehen sich daher auf die Teilpopulation mit den Krankheitsstadien IIIB und IIIC.

Ähnlichkeit der Teilpopulationen im Krankheitsstadium IIIB und IIIC

Wie in der Dossierbewertung A18-53 beschrieben bestehen auch für die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC der Studien des indirekten Vergleichs Unterschiede.

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. Die Ergebnisse für den Brückenkomparator Ipilimumab im Studienverlauf bestätigen dies allerdings nicht (siehe Tabelle 11). Für beide Studien zeigen sich vergleichbare Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben im Studienverlauf. Für das Gesamtüberleben zeigen sich im Studienverlauf hingegen unterschiedliche Raten für die beiden Studien, wobei unklar ist, in welchem Umfang diese

durch einen unterschiedlichen Versorgungsstandard bedingt sind (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.3.2).

Insgesamt 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 eingeschätzt.

Tabelle 11: Überlebensraten im Brückenkomparator Ipilimumab – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Endpunkt Erhebungszeitpunkt	Ipilimumab			
	238 ^a		029 ^b	
	N	Überlebensraten in % [95-% KI] ^c	N	Überlebensraten in % [95-% KI] ^c
Gesamtüberleben				
12 Monate	367	94,7 [91,8; 96,6]	377	92,1 [88,8; 94,4]
24 Monate	367	87,6 [83,7; 90,6]	377	79,9 [75,4; 83,7]
36 Monate	367	82,1 [77,6; 85,7]	377	70,1 [65,1; 74,6]
48 Monate	367	77,0 [72,2; 81,1]	377	63,4 [58,2; 68,2]
Rezidivfreies Überleben				
12 Monate	367	61,1 [55,8; 65,9]	377	62,0 [56,8; 66,8]
24 Monate	367	51,9 [46,5; 56,9]	377	46,7 [41,4; 51,8]
36 Monate	367	45,6 [40,3; 50,7]	377	40,2 [35,0; 45,4]
48 Monate	367	42,4 [37,2; 47,6]	377	38,3 [33,2; 43,4]
a. Datenschnitt vom 29.01.2020 b. Datenschnitt vom 13.05.2016 c. Überlebensraten basieren auf Kaplan-Meier Schätzern. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

2.3.3.2 Zeiträume der Studiendurchführung

Die Studien 238 und 029 wurden in deutlich unterschiedlichen Zeiträumen durchgeführt (siehe Tabelle 6). Wie in der Dossierbewertung A18-53 bereits ausführlich diskutiert, ergeben sich daraus Unterschiede in den verfügbaren Folgetherapien nach einem Rezidiv für die beiden Studien (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2.2 in der Dossierbewertung A18-53). So war zum Zeitpunkt des Auftretens der meisten Rezidive in der Studie 029 im Gegensatz zur Studie 238 der Großteil der aktuell verfügbaren Wirkstoffe für die Behandlung eines fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanoms aus den Wirkstoffklassen der Mitogen-activated extracellular Signal-regulated Kinase (MEK)-, Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B [BRAF])- und Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie entsprechende Wirkstoffkombinationen nicht zugelassen und stand den Patientinnen und Patienten als Folgetherapie nach einem Rezidiv nicht in einem relevanten Umfang zur Verfügung.

Aus den vorliegenden Angaben (siehe Tabelle 31 in Anhang D zu dokumentierten Folgetherapien in der Gesamtpopulation beider Studien) zu den verabreichten Folgetherapien geht hervor, dass insbesondere Immuntherapien im Brückenkomparator-Arm der Studie 238 mit 34 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation deutlich häufiger verabreicht wurden. In der Studie 029 erhielten im Brückenkomparator dagegen nur jeweils etwa 5 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation Ipilimumab bzw. einen Anti Programmed-Death-Protein(PD)-1 Wirkstoff als Immuntherapie. Dabei bleibt unklar, inwiefern die Angaben aus den beiden Studien direkt vergleichbar sind. Die vorliegenden Angaben weisen allerdings darauf hin, dass Patientinnen und Patienten im Placeboarm der Studie 029 im Gegensatz zu denjenigen im Nivolumab-Arm der Studie 238 aktuelle Therapieoptionen in einem relevanten Umfang nicht zur Verfügung standen. Wie in der Dossierbewertung A18-53 beschrieben, betreffen diese Unterschiede insbesondere die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

Der pU weist in Modul 4 I des Dossiers auf die unterschiedliche Verfügbarkeit der Folgetherapien in den Studien des indirekten Vergleichs hin. Er argumentiert dazu, dass der berechnete indirekte Vergleich nach Bucher et al. auf dem Vergleich von relativen Effektmaßen innerhalb der Einzelstudien beruhe, sodass Studieneffekte wie die Unterschiede in den möglichen Folgetherapien nicht zu einer relevanten Verzerrung führen würden. Darüber hinaus gibt er an, zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben eine Analyse durchgeführt zu haben, die das Überleben nach dem Rezidiv für Patientinnen und Patienten mit Folgetherapien in der Studie 029 dem der Studie 238 anpasse und so den Effekt der Verfügbarkeit moderner Folgetherapien simuliere. Diese Analysen zeigen aus Sicht des pU konsistent signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Nivolumab.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Wie in der Dossierbewertung A18-53 beschrieben, können sich die im fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Stadium eingesetzten Folgetherapien maßgeblich auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auswirken, was die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs infrage stellt.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für den Brückenkomparator Ipilimumab im Studienverlauf zeigen deutlich höhere Überlebensraten für die Studie 238 im Gegensatz zur Studie 029 (siehe Tabelle 11). Nach einem Erhebungszeitraum von 48 Monaten liegt die Überlebensrate beispielsweise in der zum späteren Zeitraum durchgeführten Studie 238 mit 77 % deutlich über derjenigen in der Studie 029 mit einer Rate von etwa 63 %. Dieser auffallende Unterschied deutet darauf hin, dass der oben beschriebene Versorgungskontext der Studien 238 und 029 nicht hinreichend vergleichbar ist, was sich auf die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben auswirkt.

Die vom pU durchgeführten Analysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der pU legt in Modul 4 I des Dossiers weder Angaben zur Methodik noch die Ergebnisse dieser Analysen vor,

sondern zitiert ausschließlich einen Posterbeitrag [28]. Dieser enthält dabei nur unzureichende Angaben dazu, wie der pU bei der Anpassung der Überlebensraten methodisch vorgegangen ist. Darüber hinaus beziehen sich die Analysen auf die Gesamtpopulationen der beiden Studien. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird jedoch die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abweichend vom pU werden die Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus den Studien für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der Unterschiede im Versorgungsstandard zwischen den Studien 238 und 029 nicht als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich eingeschätzt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den beiden Studien sind damit inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

2.3.3.3 Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Wie bereits in der Dossierbewertung A18-53 beschrieben, bestehen zwischen den Designs der Studien 238 und 029 Unterschiede hinsichtlich der geplanten Behandlungsdauer für den Brückenkomparator Ipilimumab (maximal 1 Jahr versus maximal 3 Jahre, siehe Tabelle 6). Zwar besteht zwischen den Studienarmen 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 (siehe Tabelle 10).

Es ist jedoch nicht ersichtlich, dass sich die unterschiedliche Behandlungsdauer maßgeblich auf die Ergebnisse im Ipilimumab-Arm auswirkt und die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators infrage stellt. Beispielsweise sind die Raten zum rezidivfreien Überleben im Brückenkomparator-Arm zu mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf konsistent vergleichbar (siehe Tabelle 11).

2.3.3.4 Ähnlichkeit für den Endpunkt Rezidive

Operationalisierung des Endpunkts Rezidive

Wie in der Dossierbewertung A18-53 bereits ausführlich beschrieben sind die Operationalisierungen des Endpunkts Rezidive zwischen den Studien 238 und 029 bis auf folgende Punkte vergleichbar: In beiden Studien umfasst der Endpunkt lokale, regionale sowie Fern-Rezidive bzw. Metastasen und Tod jeglicher Ursache. In der Studie 238 wurden jedoch zusätzlich zu den oben genannten Komponenten neue primäre Melanome als Rezidiv gewertet. Zudem wurden in der Studie 238 Rezidivereignisse zensiert, wenn eine nachfolgende Krebstherapie verabreicht wurde, bevor ein Rezidiv dokumentiert wurde. In der Studie 029 lag eine solche Zensierungsregel nicht vor.

Der pU legt in Modul 4 I des Dossiers Auswertungen vor, die auf der Operationalisierung und den Zensierungsregeln der Studie 029 basieren. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Die vom pU

vorgelegten Auswertungen werden als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs eingeschätzt.

Untersuchungsintervalle zur Erkennung von Rezidiven

Die Untersuchungen zur Erkennung von Rezidiven (körperliche Untersuchungen und Schnittbildgebung) wurden in beiden Studien nach festgelegten Schemata durchgeführt und werden für die vorliegende Nutzenbewertung als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs angesehen. Zwar unterscheiden sich die zeitlichen Intervalle, in denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, zum Teil zwischen den beiden Studien, allerdings bestehen die Unterschiede jeweils nur für einzelne Studienabschnitte und nicht über den gesamten Zeitraum der Durchführung. Die bildgebende Diagnostik (Computertomografie, Magnetresonanztomografie) wurde in beiden Studien zunächst alle 12 Wochen durchgeführt. In der Studie 238 wurde bereits nach 2 Jahren, in der Studie 029 erst nach 3 Jahren halbjährlich untersucht. Die körperliche Untersuchung wurde in der Studie 238 über einen Zeitraum von 1 Jahr alle 1 bis 2 Wochen durchgeführt. In der Studie 029 wurden 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. In der vorliegenden Datensituation wird nicht davon ausgegangen, dass diese Unterschiede dazu führen, dass Rezidive in einer der beiden Studien systematisch beispielsweise früher erkannt wurden. Die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben aus den beiden Einzelstudien (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6 in Anhang A.2) geben keinen Hinweis darauf, dass die Untersuchungsintervalle einen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben in den Studien ausüben. Der Einfluss dieser zeitlichen Komponente auf die Ereigniszeitanalysen zum rezidivfreien Überleben wird somit nicht als so groß eingeschätzt, dass er die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für das rezidivfreie Überleben infrage stellt.

Beobachtungsdauer

Die finalen Datenschnitte der beiden Studien beziehen sich grundsätzlich auf eine hinreichend vergleichbare Mindestbeobachtungsdauer von etwa 48 Monaten in der Studie 238 und etwa 53 Monaten in der Studie 029. Die medianen Beobachtungsdauern für das rezidivfreie Überleben unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen innerhalb der Studien 238 und 029 allerdings jeweils deutlich (siehe Tabelle 10). In der Studie 238 wurde im Ipilimumab-Arm im Median deutlich kürzer beobachtet als im Nivolumab-Arm, während in der Studie 029 im Placeboarm deutlich kürzer beobachtet wurde als im Ipilimumab-Arm.

Therapieabbrüche im Ipilimumab-Arm erfolgten in beiden Studien hauptsächlich aufgrund von Toxizität bzw. UEs. Rezidive wurden in beiden Studien aber auch über einen Therapieabbruch aufgrund von Toxizität bzw. UEs hinaus weiter beobachtet. Im Placeboarm der Studie 029 erfolgten Therapieabbrüche hauptsächlich aufgrund von Rezidiven. Ähnliche Unterschiede wie für die medianen Beobachtungsdauern zeigen sich zudem auch in der medianen Zeit bis zum Ereignis für das rezidivfreie Überleben (siehe Tabelle 16). Daher wird in der vorliegenden

Datensituation davon ausgegangen, dass die Unterschiede in den Beobachtungsdauern primär durch das Auftreten von Rezidiven bedingt sind. Darüber hinaus liegt die mediane Beobachtungsdauer im Brückenkomparator Ipilimumab in beiden Studien in einer vergleichbaren Größenordnung.

Insgesamt stellen die Unterschiede in den Beobachtungsdauern für das rezidivfreie Überleben die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht infrage.

2.3.3.5 Erhebungsstrategien für Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Wie bereits ausführlich in der Dossierbewertung A18-53 beschrieben unterscheiden sich die Erhebungsstrategien für patientenberichtete Endpunkte, die über das Instrument EORTC QLQ-C30 erhoben wurden, deutlich zwischen den beiden Studien 238 und 029 (siehe auch Tabelle 8). Folglich sind die Ergebnisse für die entsprechenden Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar. Der pU stellt in Modul 4 I des Dossiers die Ergebnisse der Einzelstudien dar, verzichtet aber mit Verweis auf die vorangegangene Nutzenbewertung ebenfalls auf die Berechnung eines indirekten Vergleichs.

2.3.3.6 Operationalisierung von immunvermittelten UEs

Immunvermittelte UEs wurden in den beiden Studien 238 und 029 erfasst, jedoch wie in der vorangegangenen Nutzenbewertung bereits beschrieben basierend auf unterschiedlichen Operationalisierungen: in der Studie 238 wurden immunvermittelte UEs basierend auf der Gabe immunmodulierender Medikamente erhoben, in der Studie 029 war die Erhebung der immunvermittelten UEs nicht an die Gabe solcher Medikamente gekoppelt. Es wird daher davon ausgegangen, dass eine retrospektive Angleichung der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs aus den beiden Studien für den indirekten Vergleich nicht möglich ist.

Der pU legt im Anhang des Moduls 4 I im Dossier Auswertungen zu immunvermittelten UEs vor, die er analog zu seinem Vorgehen im Rahmen des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens gemäß der Studie 238 in unterschiedliche Kategorien (u. a. endokrine UEs, gastrointestinale UEs, hepatische UEs, UEs der Haut) einteilt. Dabei macht er weiterhin keine Angaben zur Operationalisierung der immunvermittelten UEs allgemein sowie zu den von ihm dargestellten Kategorien.

Wie in der Dossierbewertung A18-53 und dem Addendum A19-01 bereits ausführlich diskutiert bleibt weiterhin unklar, welche Ereignisse in diese Kategorien eingehen und ob eine hinreichende Ähnlichkeit der Operationalisierungen für den indirekten Vergleich gegeben ist. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung damit nicht verwertbar.

2.3.3.7 Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

In der Gesamtschau ergeben sich eine Reihe von Unterschieden zwischen den beiden Studien 238 und 029. Diese haben endpunktspezifisch Auswirkungen (siehe Abschnitt 2.4.1), führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich grundsätzlich infrage gestellt wird.

2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Verblindung						
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Nivolumab vs. Ipilimumab							
238	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Placebo vs. Ipilimumab							
029	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Einzelstudien 238 und 029 sowie des daraus resultierenden indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet diese Einschätzung damit, dass an der Studie 029 10 Zentren in Deutschland beteiligt waren und die Studie 238 durch die Beteiligung von Zentren beispielsweise in Frankreich, den Niederlanden, Österreich oder der Schweiz hinreichend für eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland konzipiert sei. Zudem gibt er an, dass 50 % bzw. 60 % der Studienteilnehmer dem Raum Westeuropa zuzuordnen waren.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])
 - Rezidive
 - Symptomatik, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 I des Dossiers weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen (ja / nein) und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist (ja / nein).

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte UEs ^b	Weitere spezifische UEs ^b
Nivolumab vs. Ipilimumab										
238	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja
Placebo vs. Ipilimumab										
029	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja
Indirekter Vergleich durchführbar	nein ^f	nein	ja	nein ^f	nein ^f	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein	nein ^g
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionales Rezidiv, Fernmetastase und Tod aus jeglichem Grund. In der Studie 029 sind zusätzlich Angaben für das Ereignis <i>in-transit</i> Metastasen separat aufgeführt.</p> <p>b. Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen für beide Studien Auswertungen ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung vor, die sich jeweils auf einen Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis 100 Tage nach Behandlungsende beziehen.</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. Es liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor (siehe Abschnitt 2.3.3.6).</p> <p>f. Es liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vor, zur Begründung siehe Fließtext</p> <p>g. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.4.2).</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; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Für die folgenden Endpunkte liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor:

- Gesamtüberleben: Aufgrund von Unterschieden im Versorgungsstandard zwischen den Studien 238 und 029 werden die Ergebnisse für das Gesamtüberleben nicht als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.3.3.2). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den beiden Studien sind damit inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Ein indirekter Vergleich ist nicht möglich, da der Endpunkt in der Studie 029 nicht erhoben wurde.
- Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30): Aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien für patientenberichtete Endpunkte gemessen über den EORTC QLQ-C30 in den Studien 238 und 029 sind die Ergebnisse zu den Endpunkten der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.3.3.5).
- SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs: Die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs sind für einen indirekten Vergleich jeweils nicht verwertbar, da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs jeweils nicht erfüllt ist (siehe Abschnitt 2.4.2).
- immunvermittelte UEs: Für den Endpunkt immunvermittelte UEs bleibt auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen unklar, welche Ereignisse in den Endpunkt eingehen und ob eine hinreichende Ähnlichkeit der Operationalisierungen für den indirekten Vergleich gegeben ist (siehe Abschnitt 2.3.3.6). Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung damit nicht verwertbar. Unabhängig von der adäquaten Operationalisierung wären die Ergebnisse zum Endpunkt immunvermittelte UEs für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar, da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist (siehe Abschnitt 2.4.2)
- weitere spezifische UEs: Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist (siehe Abschnitt 2.4.2), wurde keine Auswahl weiterer spezifischer UEs vorgenommen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Studienbene	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs
Nivolumab vs. Ipilimumab											
238	N	– ^c	– ^c	N	– ^c	– ^c	H ^d	H ^d	N ^e	– ^f	H ^d
Placebo vs. Ipilimumab											
029	N	– ^c	– ^c	N	– ^c	– ^c	H ^d	H ^d	N ^e	– ^f	H ^d
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionales Rezidiv, Fernmetastase und Tod aus jeglichem Grund. In der Studie 029 sind zusätzlich Angaben für das Ereignis <i>in-transit</i> Metastasen separat aufgeführt.</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Es liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>d. hoher Anteil unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.</p> <p>e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (zur Begründung siehe Fließtext).</p> <p>f. Es liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor (siehe Abschnitt 2.3.3.6).</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; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Für Endpunkte, die nicht als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich eingeschätzt wurden oder für die keine verwertbaren Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.1), kann kein indirekter Vergleich berechnet werden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten nicht bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser für das rezidivfreie Überleben von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht.

Die Ergebnisse aller weiteren patientenrelevanten Endpunkte sind potenziell hoch verzerrt bzw. haben trotz niedrigen Verzerrungspotenzials eine geringe Ergebnissicherheit.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie zu weiteren spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger

Beobachtung aus potenziell informativen Gründen bei Vorliegen deutlich unterschiedlicher medianer Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen in beiden Studien als hoch eingeschätzt. Unabhängig von der Frage der adäquaten Operationalisierung beträfe diese Einschätzung gleichermaßen den Endpunkt immunvermittelte UEs. Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser für SUEs und schwere UEs ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt. Für weitere spezifische UEs und immunvermittelte UEs legt der pU keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig eingeschätzt. Trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials ist die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt.

Auswirkung des Verzerrungspotenzials auf den indirekten Vergleich

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und spezifische UEs ist in beiden Studien hoch. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials eine eingeschränkte Ergebnissicherheit vor. Daher ist für diese Endpunkte die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt, es wird jeweils kein indirekter Vergleich durchgeführt.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IIIB und IIIC nach vollständiger Resektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs sowie Abbrüchen wegen UEs für die beiden Einzelstudien 238 und 029 befinden sich in Anhang B.

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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					
Gesamtmortalität					
Nivolumab vs. Ipilimumab 238 (Datenschnitt 29.01.2020)	368	n. e. 85 (23,1)	367	n. e. 89 (24,3)	0,93 [0,69; 1,25]; 0,634
Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016)	378 ^b	59,14 [48,39; n. e.] 189 (50,0)	377	n. e. [79,41; n. e.] 144 (38,2)	1,39 [1,12; 1,72]; 0,003
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Nivolumab vs. Placebo					_d
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		Keine verwertbaren Daten ^d			
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		Keine verwertbaren Daten ^d			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30		Keine verwertbaren Daten ^d			
Nebenwirkungen					
UEs ^e (ergänzend dargestellt)					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238 (Datenschnitt 29.01.2020)	367	0,49 [0,43; 0,56] 360 (98,1)	367	0,33 [0,26; 0,39] 362 (98,6)	-
Placebo vs. Ipilimumab					
029 (Datenschnitt 13.05.2016)	377 ^b	0,82 [0,72; 1,05] 334 (88,6)	373	0,26 [0,26; 0,36] 366 (98,1)	-

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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^e					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238 (Datenschnitt 29.01.2020)	367	n. e. 75 (20,4)	367	n. e. [6,44; n. e.] 172 (46,9)	0,31 [0,23; 0,40]; < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab					
029 (Datenschnitt 13.05.2016)	377 ^b	n. e. 80 (21,2)	373	9,69 [4,21; 21,22] 200 (53,6)	0,28 [0,22; 0,36] ^f ; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Nivolumab vs. Placebo -g					
Schwere UEs^{e, h}					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238 (Datenschnitt 29.01.2020)	367	n. e. 111 (30,2)	367	3,25 [2,76; 4,80] 228 (62,1)	0,30 [0,24; 0,38]; < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab					
029 (Datenschnitt 13.05.2016)	377 ^b	n. e. [38,60; n. e.] 96 (25,5)	373	8,08 [3,29; 14,52] 204 (54,7)	0,33 [0,26; 0,42] ^f ; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Nivolumab vs. Placebo -g					
Abbruch wegen UEs^e					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238 (Datenschnitt 29.01.2020)	367	n. e. 43 (11,7)	367	n. e. [7,85; n. e.] 173 (47,1)	0,18 [0,13; 0,25]; < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab					
029 (Datenschnitt 13.05.2016)	377 ^b	n. e. 22 (5,8)	373	17,97 [8,31; 28,78] 184 (49,3)	0,09 [0,05; 0,13] ^f ; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Nivolumab vs. Placebo -g					
Immunvermittelte UEs ^e Keine verwertbaren Datenⁱ					

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
<p>a. unstratifiziertes Cox-Modell, unstratifizierter Log-Rank Test</p> <p>b. Es bleibt unklar, warum ein geringer Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten (n = 11, vgl. Tabelle 6) nicht in die Auswertungen eingehen, im Gegensatz zu den Analysen, die der pU für die vorangegangenen Nutzenbewertung zur Studie 029 zum selben Datenschnitt vorgelegt hat [10].</p> <p>c. indirekter Vergleich nach Bucher [29]</p> <p>d. Es liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>e. Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen für beide Studien Auswertungen ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung vor, die sich jeweils auf einen Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis 100 Tage nach Behandlungsende beziehen.</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung (pU legt den Vergleich Ipilimumab vs. Placebo vor)</p> <p>g. Aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit wird kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.2).</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>i. Es liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor (siehe Abschnitt 2.3.3.6).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

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

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 (Datenschnitt 29.01.2020)					
Rezidivrate ^a	368	166 (45,1)	367	205 (55,9)	0,81 [0,70; 0,93]; k. A.
Lokales Rezidiv	368	32 (8,7)	367	42 (11,4)	-
Regionales Rezidiv	368	33 (9,0)	367	39 (10,6)	-
Fernmetastase	368	97 (26,4)	367	111 (30,2)	-
Tod	368	3 (0,8)	367	11 (3,0)	-
Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016)					
Rezidivrate ^a	378 ^b	274 (72,5)	377	227 (60,2)	1,20 [1,09; 1,33] ^c ; k. A.
Lokales Rezidiv	378 ^b	10 (2,6)	377	13 (3,4)	-
<i>in-transit</i> Metastasen	378 ^b	28 (7,4)	377	23 (6,1)	-
Regionales Rezidiv	378 ^b	57 (15,1)	377	39 (10,3)	-
Fernmetastase	378 ^b	170 (45,0)	377	136 (36,1)	-
Tod	378 ^b	9 (2,4)	377	16 (4,2)	-
Indirekter Vergleich über Brückenkompatoren^d:					
Nivolumab vs. Placebo					0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001

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

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 (Datenschnitt 29.01.2020)					
Rezidivfreies Überleben ^e	368	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 52,37 [43,96; n. e.]	367	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 26,87 [17,08; 38,01]	HR: 0,71 [0,58; 0,87]; < 0,001 ^f
Placebo vs. Ipilimumab 029 (Datenschnitt 13.05.2016)					
Rezidivfreies Überleben ^e	378 ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 11,63 [10,32; 16,20]	377	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 21,19 [16,46; 28,12]	HR: 1,33 [1,12; 1,59] ^e ; 0,001 ^f
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:					
Nivolumab vs. Placebo					HR: 0,53 [0,41; 0,70]; < 0,001
<p>a. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. b. Es bleibt unklar, warum ein geringer Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten (n = 11, vgl. Tabelle 6) nicht in die Auswertungen eingehen, im Gegensatz zu den Analysen, die der pU für die vorangegangenen Nutzenbewertung zur Studie 029 zum selben Datenschnitt vorgelegt hat [10]. c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung (pU legt den Vergleich Ipilimumab vs. Placebo vor) d. eigene Berechnungen: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [29] e. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate; Die primäre Operationalisierung der Zensierungsregel und Definition der Rezidive wurde gemäß der Studie 029 für beide Studien verwendet. f. unstratifiziertes Cox-Modell, unstratifizierter Log-Rank Test g. adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [29]</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Nivolumab mit Placebo vorliegt, kann die Konsistenzannahme nicht geprüft werden. Daher hat der adjustierte indirekte Vergleich maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten

indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mit Ausnahme des Endpunkts Rezidive wird für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte aus unterschiedlichen Gründen kein indirekter Vergleich durchgeführt und regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet (nicht als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich eingeschätzt, keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten verfügbar bzw. Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt, siehe dazu Abschnitte 2.4.1 und 2.4.2).

Diese Einschätzung stimmt nicht mit der des pU überein, der mit Ausnahme der über den EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte für alle weiteren Endpunkte einen indirekten Vergleich durchführt und mit Ausnahme der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Zudem zieht der pU für seine Nutzenbewertung für den indirekten Vergleich die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studien 238 und 029 heran und leitet den Zusatznutzen auf Endpunktebene auf dieser Basis ab. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird jedoch die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC für den indirekten Vergleich herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.3.1).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen indirekten Vergleich auf Basis der Ergebnisse zu den Gesamtpopulationen der Studien durchführt und daraus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Rezidive

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Rezidive der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs herangezogen.

Ergebnisse

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC. Die Ergebnisse beider Operationalisierungen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. In der vorliegenden Datensituation wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv sowie den zeitlichen Verläufen (siehe Anhang A.2) das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als erheblich eingestuft (siehe Abschnitt 2.5.1).

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser ausschließlich für das rezidivfreie Überleben einen indirekten Vergleich auf Basis der Ergebnisse zu den Gesamtpopulationen der Studien für seine Bewertung heranzieht und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

kein indirekter Vergleich durchgeführt. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.

Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt im Ergebnis mit der Einschätzung des pU überein. Der pU führt für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs allerdings einen indirekten Vergleich auf Basis der Ergebnisse zu den Gesamtpopulationen der Studien durch und kommt auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur gleichen Einschätzung. Den Endpunkt immunvermittelte UEs zieht der pU für seine Ableitung des Zusatznutzens nicht heran.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV

Der Zusatznutzen im indirekten Vergleich wird auf Grundlage der Ergebnisse der in beiden Studien 238 und 029 untersuchten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC abgeleitet. Jedoch lässt sich in der vorliegenden spezifischen Datensituation die Aussage zum Zusatznutzen auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV übertragen. Dies wird im Folgenden begründet:

Im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Placebo zeigt sich für den Endpunkt Rezidive auf Basis der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IIIB und IIIC ein deutlicher Effekt zum Vorteil von Nivolumab (siehe Ergebnisbeschreibung im vorliegenden Abschnitt oben). Aus der Studie 238 liegen darüber hinaus Daten zum Einsatz von Nivolumab und Ipilimumab bei Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV vor. Aus den in der vorangegangenen Nutzenbewertung dargestellten Subgruppenanalysen zum Krankheitsstadium (siehe Tabelle 9 in Anhang D des Addendums A19-01 [10]) wurde deutlich, dass sich für die Endpunkte zu Rezidiven und UEs keine signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium (IIIB/C versus IV) zeigten und die Effektschätzungen jeweils vergleichbar waren. Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium legt der pU in Modul 4 I des Dossiers zur vorliegenden Nutzenbewertung zwar nicht vor, die Einschätzung zur Übertragbarkeit wird jedoch durch Ereigniszeitanalysen für das rezidivfreie Überleben für die Patientengruppen IIIB/C und IV zum finalen Datenschnitt der Studie 238 gestützt, die ebenfalls vergleichbare Effektschätzungen zeigen (siehe Abbildung 13 in Anhang C, [14]).

Für die Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo) liegen in der Studie 029 keine Daten für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV vor. Jedoch lässt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse der oben genannten Subgruppenanalysen und Kaplan-Meier-Kurven sowie der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich für Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/IIIC eine plausible Aussage zu dem Vergleich zwischen Nivolumab und Placebo für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV treffen. In der vorliegenden Datensituation ist es nicht zu erwarten, dass es für Patientinnen und Patienten mit

Krankheitsstadium IV beim Vergleich von Ipilimumab mit Placebo zu solch abweichenden Effekten kommt, dass sich der Effekt von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten aus dem indirekten Vergleich bei den Rezidiven in relevantem Umfang ändern würde. Eine Übertragung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IV erscheint deshalb in der vorliegenden, spezifischen Datensituation gerechtfertigt.

Bei Patientinnen und Patienten des Krankheitsstadiums IIIA liegt eine andere Situation vor. Diese Patienten wurden allein in der Studie 029 zum Vergleich von Ipilimumab mit Placebo untersucht, nicht jedoch in der Studie 238 zum Vergleich von Nivolumab mit Ipilimumab. Es gibt somit keine Daten zu einer adjuvanten Behandlung mit Nivolumab bei diesen Patientinnen und Patienten. Eine Übertragung des Zusatznutzens auf diese Patientinnen und Patienten wäre damit nicht ausreichend durch Daten gestützt und ist deshalb nicht sachgerecht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab liegen keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor. Somit sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten möglich.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [30].

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

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Der Endpunkt Rezidive wird als schwer / schwerwiegend angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen

Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den Endpunkt Rezidive ein.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Placebo Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rezidive	RR: 0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rezidivfreies Überleben	HR: 0,53 [0,41; 0,70]: < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs	keine verwertbaren Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Daten ^{d,e}	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c. Es liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.4.1). d. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.4.2). e. Es liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor (siehe Abschnitt 2.3.3.6).</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	-
Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor.	

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich.

Für die Endpunkte in den Kategorien Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund endpunktspezifischer Aspekte, die die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich infrage stellen bzw. der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird für die patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorien jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet.

Aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit insbesondere der Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ist keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden möglich. In der vorliegenden spezifischen Datensituation wird allerdings nicht davon ausgegangen, dass der mögliche Schaden bei diesen Endpunkten den erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive gänzlich infrage stellen kann. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in der vorliegenden Datensituation jedoch nicht quantifizierbar.

Der Zusatznutzen im indirekten Vergleich wird auf Grundlage der Ergebnisse der in beiden Studien 238 und 029 untersuchten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC abgeleitet. Jedoch lässt sich hier die Aussage zum Zusatznutzen auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV übertragen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.3).

Zusammenfassend gibt es für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Krankheitsstadium IIIB bis IV) nach vollständiger Resektion einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber

Beobachtendem Abwarten, der sich in der vorliegenden Datensituation aber nicht quantifizieren lässt.

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

Tabelle 19: 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 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Beobachtendes Abwarten 	<i>Krankheitsstadium IIIB/C und IV:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <i>Krankheitsstadium IIIA:</i> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie 238 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, in der Studie 029 befand sich in Ipilimumab-Arm 1 Patientin oder 1 Patient mit einem ECOG-PS = 2. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig vom Krankheitsstadium (d. h. Stadien IIIA bis IV) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 I, 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. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [13]: Nivolumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert.

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 nach AJCC befinden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU machen die hohen Rezidivraten nach Komplettresektion eines Melanoms deutlich, dass ein hoher therapeutischer Bedarf an adjuvanten Therapiemöglichkeiten besteht. Nivolumab könne diesen Bedarf decken.

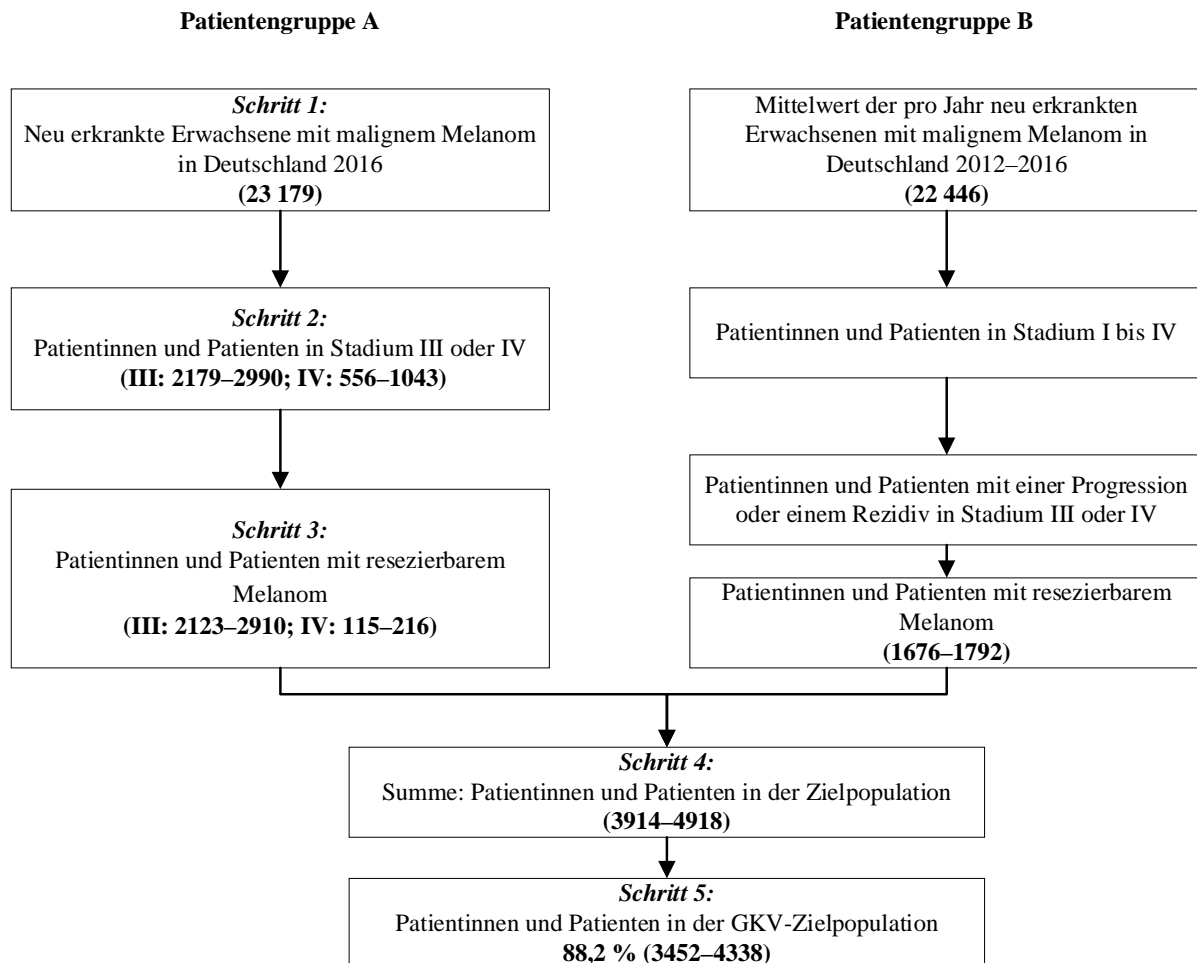
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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 A),
- in früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I bis Stadium IV aufwiesen, das im aktuellen Betrachtungsjahr ins Stadium III oder IV fortgeschritten ist oder die einen Rezidiv erleiden (Patientengruppe B), darunter wiederum
 - Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im aktuellen Betrachtungsjahr ins Stadium III fortgeschritten ist (Patientengruppe B1),
 - Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im aktuellen Betrachtungsjahr ins Stadium IV fortgeschritten ist (Patientengruppe B2),
 - Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium IV aufwiesen und die im aktuellen Betrachtungsjahr ein Rezidiv im Stadium IV erleiden (Patientengruppe B3) und

- Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III aufwiesen und die im aktuellen Betrachtungsjahr ein Rezidiv im Stadium III oder einen Übergang ins Stadium IV erleiden (Patientengruppe B4).

Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt und anschließend näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 2: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Patientengruppe A

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 des malignen Melanoms für Deutschland für das Jahr 2016 laut der Daten des Zentrums für

Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 17.12.2019 [31]. Unter anteiliger Berücksichtigung (40 % der Fälle) der Altersgruppe zwischen 15 und 19 Jahren ermittelt der pU 23 179 neu erkrankte Erwachsene.

2) Patientinnen und Patienten mit Melanom in Stadium III und IV

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien III und IV ermittelt der pU basierend auf 4 Quellen [32-35].

Patientinnen und Patienten mit Melanom in Stadium III

Laut einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V (ADT) zur Versorgungssituation des malignen Melanoms in Deutschland [35] sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 9,4 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III (n = 2179). Dies definiert der pU als Untergrenze.

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 [34]. Dies ist ein klinisches Register, angesiedelt am Zentrum für Dermatoonkologie des Universitätsklinikums Tübingen, an das mehr als 60 Kliniken und Praxen Fälle melden. Jährlich wird etwa ein Drittel aller Melanomfälle in Deutschland erfasst [34]. 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). Demnach sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 12,9 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III (n = 2990).

Patientinnen und Patienten mit Melanom in Stadium IV

Laut Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft für den Zeitraum 2016 bis 2019 [33] beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten in Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 2,4 % (n = 556). Dies definiert der pU als Untergrenze.

Für die Obergrenze greift der pU auf den Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ vom RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) zurück [32]. Demnach sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 4,5 % der Patientinnen und Patienten in Stadium IV (n = 1043).

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 = 2179 bzw. 2990 aus Schritt 2) 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 %) [36] und zum anderen dem Gutachten des ZRMM für die Jahre 2003 bis 2012 (IIIA: 24,1 %; IIIB: 39,1 %; IIIC: 36,8 %) [34] und zum dritten dem Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft für den Zeitraum 2016 bis 2019 [33] (IIIA: 27,5 %; IIIB: 33,4 %; IIIC: 39,2 %). Aus diesen verschiedenen Angaben bildet der pU eine Untergrenze (IIIA: 24,1 %; IIIB: 33,4 %; IIIC: 24,4 %) und eine Obergrenze (IIIA: 31,1 %; IIIB: 44,5 %; IIIC: 39,2 %). Da sich weder die Anteilswerte der Untergrenze noch die der Obergrenze zu 100 % summieren, normiert der pU die Aufteilung und bildet neue Anteilswerte auf Grundlage der Untergrenze (IIIA: 29,4 %; IIIB: 40,8 %; IIIC: 29,8 %) und überträgt diese auf 2179 Patientinnen und Patienten in Stadium III sowie auf Grundlage der Obergrenze (IIIA: 27,1 %; IIIB: 38,8 %; IIIC: 34,1 %) und überträgt diese auf 2990 Patientinnen und Patienten in Stadium III.

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 [37]. 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 beschreibt der pU auf Basis des ZRMM-Gutachtens [34], 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.

Durch Multiplikation der Anteile resezierbarer Tumore mit der Anzahl in den Substadien IIIA bis IIIC bzw. mit der Anzahl in Stadium IV ergeben sich laut pU 2238 bis 3126 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III und IV, darunter 2123 bis 2910 in Stadium III und 115 bis 216 in Stadium IV.

Patientengruppe B

Die Anzahl der in früheren Jahren erkrankten Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I bis Stadium IV aufwiesen, das im aktuellen Betrachtungsjahr ins Stadium III oder IV fortgeschritten ist oder die einen Rezidiv erleiden (Patientengruppe B), unterteilt der pU wiederum in die oben genannten 4 Patientengruppen B1 bis B4. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb der einzelnen Patientengruppen ermittelt der pU jeweils in mehreren Schritten.

Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im aktuellen Betrachtungsjahr ins Stadium III fortgeschritten ist (Patientengruppe B1)

Der pU bildet, nach eigener Angabe, anhand von Daten zur Inzidenz des RKI für die Jahre 2012 bis 2016 den Mittelwert von jährlich 22 446 neu erkrankten Erwachsenen [38].

Basierend auf Szenario c) des Gutachtens des ZRMM sind bei Primärdiagnose 68,2 % bzw. 19,2 % dem Stadium I bzw. II zuzuordnen [34]. Der pU wählt deshalb das Szenario c), weil es die größte Vollständigkeit für Nachbeobachtungsuntersuchungen aufweist. Basierend auf Szenario c) des Gutachtens [34] gehen, den Angaben des pU zufolge, 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 laut pU 94,6 % bis 99,0 % der Patientinnen und Patienten ein resezierbares Melanom [37], da die Verteilung auf die Substadien innerhalb des Stadiums III für diese Gruppe unbekannt ist.

Somit ergeben sich 791 bis 828 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind und bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im aktuellen Betrachtungsjahr ins Stadium III fortgeschritten ist.

Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im Referenzjahr ins Stadium IV fortgeschritten ist (Patientengruppe B2)

Der pU greift wieder auf den von ihm ermittelten Mittelwert von jährlich 22 446 neu erkrankten Erwachsenen aus den Jahren 2012 bis 2016 zurück [38]. Ebenso geht er auch hier basierend auf Szenario c) des Gutachtens des ZRMM davon aus, dass 68,2 % bzw. 19,2 % bei Primärdiagnose dem Stadium I bzw. II zuzuordnen sind [34].

Basierend auf Szenario c) des Gutachtens [34] gehen laut pU von diesen Patientinnen und Patienten 2,0 % aus Stadium I und 2,5 % aus Stadium II im Krankheitsverlauf in Stadium IV über.

Davon wiederum haben nach den Ausführungen des pU 20,7 % der Patientinnen und Patienten ein resezierbares Melanom [34].

Somit ergeben sich 85 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind und bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium I oder Stadium II aufwiesen, das im Referenzjahr ins Stadium IV fortgeschritten ist. Der pU gibt zusätzlich an, dass die Hälfte von 85 Patientinnen und Patienten im nächsten Rechenschritt (Schritt 4) in die Ermittlung der Zielpopulation einfließt.

Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium IV aufwiesen und die im aktuellen Betrachtungsjahr ein Rezidiv im Stadium IV erleiden (Patientengruppe B3)

Der pU greift wieder auf den von ihm ermittelten Mittelwert von jährlich 22 446 neu erkrankten Erwachsenen aus den Jahren 2012 bis 2016 zurück [38]. Basierend auf Szenario c) des Gutachtens des ZRMM sind laut pU bei Primärdiagnose 2,1 % dem Stadium IV zuzuordnen [34].

Basierend auf Szenario c) des Gutachtens [34] erleiden nach Angabe des pU von den Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Stadium IV im Krankheitsverlauf 4,4 % ein Rezidiv in Stadium IV.

Davon wiederum haben laut pU 20,7 % der Patientinnen und Patienten ein resezierbares Melanom [34].

Somit ergeben sich 4 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind, bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium IV aufwiesen und die im aktuellen Betrachtungsjahr ein Rezidiv in Stadium IV erleiden. Der pU gibt zusätzlich an, dass die Hälfte von 4 Patientinnen und Patienten im nächsten Rechenschritt (Schritt 4) in die Ermittlung der Zielpopulation einfließt.

Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III aufwiesen und die im aktuellen Betrachtungsjahr ein Rezidiv im Stadium III oder einen Übergang ins Stadium IV erleiden (Patientengruppe B4)

Der pU greift wieder auf den Mittelwert von 22 446 neu erkrankten Erwachsenen aus den Jahren 2012 bis 2016 zurück [38]. Basierend auf Szenario c) des Gutachtens des ZRMM sind laut pU 10,6 % bei Primärdiagnose dem Stadium III zuzuordnen [34].

Für die Verteilung der Substadien zitiert der pU das Szenario c) des Gutachtens (IIIA: 23,3 %; IIIB: 49,5 %; IIIC: 27,3 %) [34] und die Publikation Romano et al. (2010) (IIIA: 27,9 %; IIIB: 45,6 %; IIIC: 26,5 %) [39].

Basierend auf Szenario c) des ZRMM-Gutachtens [34] gibt der pU an, dass den Daten zum rezidivfreien Überleben zufolge 51,9 % der Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIA, 67,6 % derjenigen aus Stadium IIIB und 74,9 % derjenigen aus Stadium IIIC innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv erleiden. Von den Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIA mit Rezidiv entwickeln nach Annahme des pU auf Grundlage der Publikation Romano et al. (2010) 60 % ein lokales/In-transit Rezidiv und / oder ein Rezidiv der Lymphknoten [39]. Für die Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIB bzw. IIIC mit Rezidiv geht der pU davon aus, dass 49 % bzw. 39 % ein lokales/In-transit Rezidiv und / oder ein Rezidiv der Lymphknoten entwickeln [39]. Da die Substadienverteilung der Patientinnen und Patienten nach dem Rückfall unbekannt ist, gibt der pU an einen konservativen Ansatz zu wählen und geht von 94,6 % Resezierbarkeit aus. Für die Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIA mit Rezidiv nimmt der pU an, dass 40 % eine Fernmetastase entwickeln [39]. Von den Patientinnen und Patienten aus Stadium IIIB bzw. IIIC mit Rezidiv entwickeln nach Annahme des pU 51 % bzw. 61 % eine Fernmetastase [39]. Davon sieht der pU wiederum 20,7 % als resezierbar an [37].

Somit ergeben sich laut pU 679 bis 745 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind, bei Primärdiagnose ein Melanom in Stadium III aufwiesen und im aktuellen Betrachtungsjahr ein Rezidiv in Stadium III entwickeln. Es ergeben sich außerdem 161 bis 174 Patientinnen und Patienten, die in früheren Jahren erkrankt sind, bei Primärdiagnose ein

Melanom in Stadium III aufwiesen und deren Erkrankung im aktuellen Betrachtungsjahr ins Stadium IV fortgeschritten ist.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Der pU summiert anschließend die zuvor berechneten Patientengruppen A und B1 bis B4 (n = 3914 bis 4918).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Des Weiteren geht er von einem GKV-Anteil von 88,2 % aus [40,41]. Somit resultieren 3452 bis 4338 erwachsene Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist nachvollziehbar und liegt trotz der nachfolgend adressierten Unsicherheit in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung:

- Der pU verwendet für die Patientengruppe A die Inzidenz aus dem Jahr 2016 (23 231, nachdem um Kinder und Jugendliche bereinigt: 23 179) und nimmt keine Extrapolation für das Jahr 2021 vor. Es ist darauf hinzuweisen, dass das RKI bereits für das Jahr 2020 eine Anzahl von 25 100 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten prognostiziert [32].
- An verschiedenen Stellen wird die Verteilung der Stadien I bis IV und Substadien benötigt. Angaben dazu liefern einige Quellen: die Auswertung der ADT [35], die Szenarien b) und c) des Gutachtens des ZRMM [34], der von RKI und GEKID herausgegebene Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ [32], der Jahresbericht 2020 der zertifizierten Hautkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft für den Zeitraum 2016 bis 2019 [33], die Auswertung des Tumorregisters München [36] und die Publikation Romano et al. (2010) [39]. Diese werden je nach Berechnungsschritt selektiv zitiert. Jedoch ist das Vorgehen des pU überwiegend nachvollziehbar. Es wird empfohlen, eine Spanne aus allen Quellen zu bilden, um der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung zu tragen.
- Im gesamten Vorgehen des pU wird der Aspekt einer möglichen Teilresezierbarkeit nicht adressiert und diskutiert. Da Nivolumab gemäß Fachinformation nach vollständiger Resektion indiziert ist, wird empfohlen, danach zu differenzieren.
- Der pU berücksichtigt bei der Weiterberechnung nur die Hälfte der von ihm berechneten Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Patientengruppen B2 (n = 85) und B3 (n = 4). Dies ist nicht nachvollziehbar.
- 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 [37], die sich laut dem damaligen Dossier auf die Jahre 1998 bis 2007 beziehen. Die Angaben beruhen somit nicht nur auf US-amerikanischen Krebsregisterdaten, sondern beziehen sich zusätzlich auf einen mittlerweile mehr als 10

Jahre zurückliegenden Zeitraum. Hier müssten zukünftig aktuellere Angaben, wenn möglich aus Deutschland, herangezogen werden.

Im Vergleich zu den Angaben des pU im vorangegangenen Dossier zu Nivolumab im selben Anwendungsgebiet (2984 bis 3780) [9,19] liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation diesmal höher (3452 bis 4338). Dies liegt hauptsächlich daran, dass der pU teilweise aktuellere Quellen zugrunde legt und einige Teilpatientengruppen nun mitberücksichtigt, die zuvor vernachlässigt wurden. Insgesamt stellt diese Schätzung daher eine bessere Annäherung der tatsächlichen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar. Es ist zudem auf bestehende Unsicherheit hinzuweisen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms in den nächsten Jahren zunehmen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung haben sich für Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIA und diejenigen mit anderen Stadien (IIIB/C und IV) unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen ergeben (siehe Abschnitt 2.5). Zur Anzahl dieser Patientengruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine aussagekräftigen Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 I, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den 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

- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder
- Beobachtendes Abwarten.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten für Beobachtendes Abwarten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [13,42-44]. In der adjuvanten Therapie beträgt die maximale Behandlungsdauer jeweils 12 Monate.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [13,42-44].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2021 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 für Nivolumab und Pembrolizumab.

Davon abgesehen setzt der pU keine weiteren Kosten an. Damit vernachlässigt er z. B. die Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab bei Nivolumab und Pembrolizumab.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Nivolumab mit 79 308,84 € Diese Angabe beinhaltet ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Kosten gemäß Hilfstaxe gibt er in Höhe von 923,00 € bis 1846,00 € an. Dies ist plausibel. Weiterhin vernachlässigt er Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 22.

Für Pembrolizumab sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe plausibel. Weiterhin vernachlässigt er Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab.

Für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation [13] 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 auch rund 3 Jahre nach der Zulassung nicht möglich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung 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 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder ▪ Beobachtendes Abwarten 	<p><i>Krankheitsstadium IIIB/C und IV:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p><i>Krankheitsstadium IIIA:</i> Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie 238 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, in der Studie 029 befand sich in Ipilimumab-Arm 1 Patientin oder 1 Patient mit einem ECOG-PS = 2. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

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

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	3452 bis 4338	Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist nachvollziehbar und liegt trotz der bestehenden Unsicherheit in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
	Krankheitsstadium IIIA	Keine aussagekräftigen Angaben	Zur Anzahl dieser Patientengruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine aussagekräftigen Angaben vor.
	Krankheitsstadium IIIB/C und IV	Keine aussagekräftigen Angaben	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar
Nivolumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	79 308,84	0	923,00–1846,00	79 308,84	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Weiterhin vernachlässigt er Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab.
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	91 683,84–97 414,08	0	568,00–1207,00	91 683,84–97 414,08	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Weiterhin vernachlässigt er Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab.
Dabrafenib + Trametinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion	132 541,63	0	0	132 541,63	Die Angaben des pU sind plausibel.
Beobachtendes Abwarten	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. Die vom pU ermittelten Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind in der Angabe zu den Jahrestherapiekosten nicht enthalten. BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„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 besonders im Hinblick auf die Asepsis durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

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 die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Die maximale Aufbewahrungszeit beträgt nach Anbruch bei Zubereitungen mit Natriumchloridlösung (9 mg/ml) oder bei Verwendung ohne vorherige Verdünnung 30 Tage und bei Zubereitungen mit Glukoselösung (50mg/ml) 24 Stunden bei 2° bis 8°C.

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 sind 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 Autoimmun-erkrankung und jeder Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden 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 einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper sowie 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. BMS setzt zusätzliche Kommunikations-materialien zur Risikominimierung entsprechend der Anforderungen der Zulassungsbehörde ein.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie) [online]. 2018 [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/381/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung) [online]. 2019 [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3682/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung) [online]. 2019 [Zugriff: 21.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5590/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_TrG.pdf.
4. 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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms [online]. 2020 [Zugriff: 30.04.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
7. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR 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. <https://dx.doi.org/10.3322/caac.21409>.
8. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2020; 395(10236): 1558-1568. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30417-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30417-7).

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-53 [online]. 2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-53_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Addendum zum Auftrag A18-53 [online]. 2019 [Zugriff: 14.03.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-01_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A18-53_V1-0.pdf.
11. Schadendorf D. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanom [online]. 2015 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02523313?term=IMMUNEd&draw=2&rank=2>.
12. University of Essen Germany. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease - (EUCTR 2014-001167-12) [online]. 2015 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=IMMUNEd>.
13. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(11): 1465-1477. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30494-0](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30494-0).
15. 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) [online]. 2020 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906>.
16. Bristol-Myers Squibb International. 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]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26.
17. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824-1835. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>.

18. Yokota K, Uchi H, Uhara H et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study. *J Dermatol* 2019; 46(12): 1197-1201.
<https://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15103>.
19. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/381/#dossier>.
20. Bristol-Myers Squibb. Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma [online]. 2019 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636168>.
21. Bristol-Myers Squibb International. 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]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10.
22. Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30015-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30015-3).
23. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1845-1855. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611299>.
24. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70122-1](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70122-1).
25. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019; 119: 1-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.001>.
26. European Medicines Agency. OPDIVO; Procedural steps taken and scientific information after authorisation [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
27. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms [online]. 2018 [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/L_Melanom_Langversion_3.1.pdf.

28. Weber J, Ascierto P, Middleton M et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment for melanoma - Poster Presentation at the SITC 2020 Annual Virtual Meeting, November 9 - 14. 2020.
29. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8)
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
31. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Jahre 1999-2016. Datenstand: 17.12.2019 [online]. 2019 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
32. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe, Korrigierte Fassung vom 17.08.2020 [online]. 2019 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=326F3835D12E426C2AFAED4E640ED681.2_cid298?_blob=publicationFile.
33. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren, Kennzahlenauswertung 2020, Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018 [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
34. Garbe C, Eigentler T, Keim U et al. 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. 2017.
35. Klug S, Schoffer O, Niedostatek A et al. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland. 2014.
36. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom. Auswahlkriterien: Diagnosejahrgang 1998-2012, ohne DCO. Einschränkung auf das epidemiologische Einzugsgebiet. Datenbankstand: 30.04.2018. 2013.
37. 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]. 2012 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf.

38. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage. Malignes Melanom der Haut (C43). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Filter: Geschlecht, Alter, Jahr 2016. Datenstand: 17.12.2019 [online]. 2019 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
39. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010; 28: 3042-3047. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2063>.
40. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitgliederstatistik KM6. Stichtag 1. Juli 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. 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.
41. Destatis. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Stand 30.09.2020. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>.
42. Msd Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.
43. Novartis Pharma. TAFINLAR 50 mg Hartkapseln, TAFINLAR 75 mg Hartkapseln. 2013; (Januar 2021).
44. Novartis Pharma. MEKINIST 0,5 mg Filmtabletten, MEKINIST 2 mg Filmtabletten. 2014; (Januar 2021).

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen aus den Studien 238 und 029

A.1 Endpunkt Gesamtüberleben

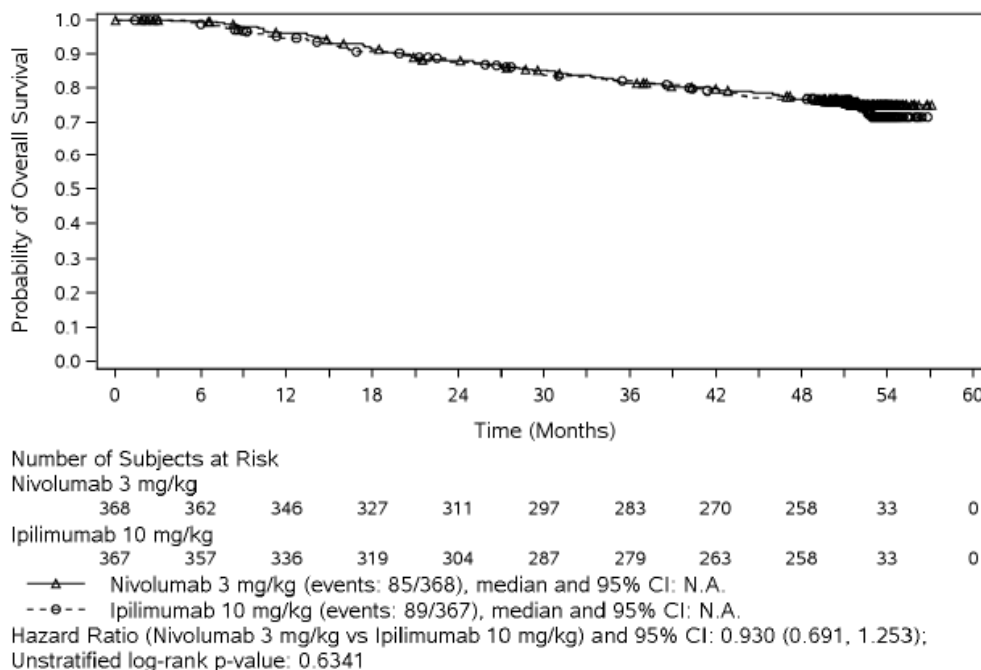


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)

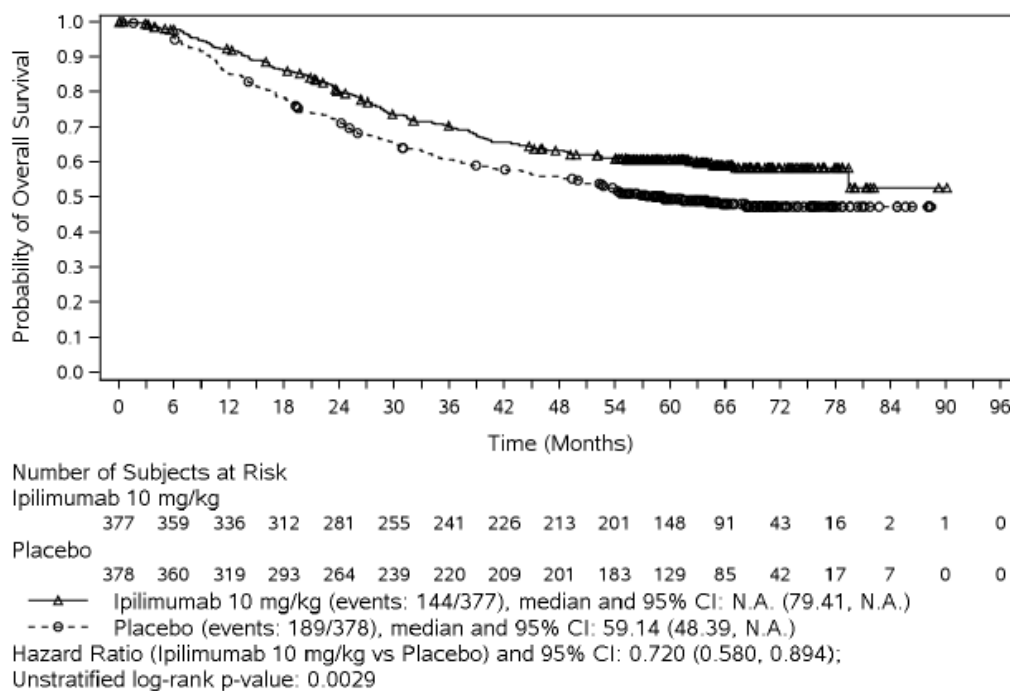


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016)

A.2 Endpunkt rezidivfreies Überleben

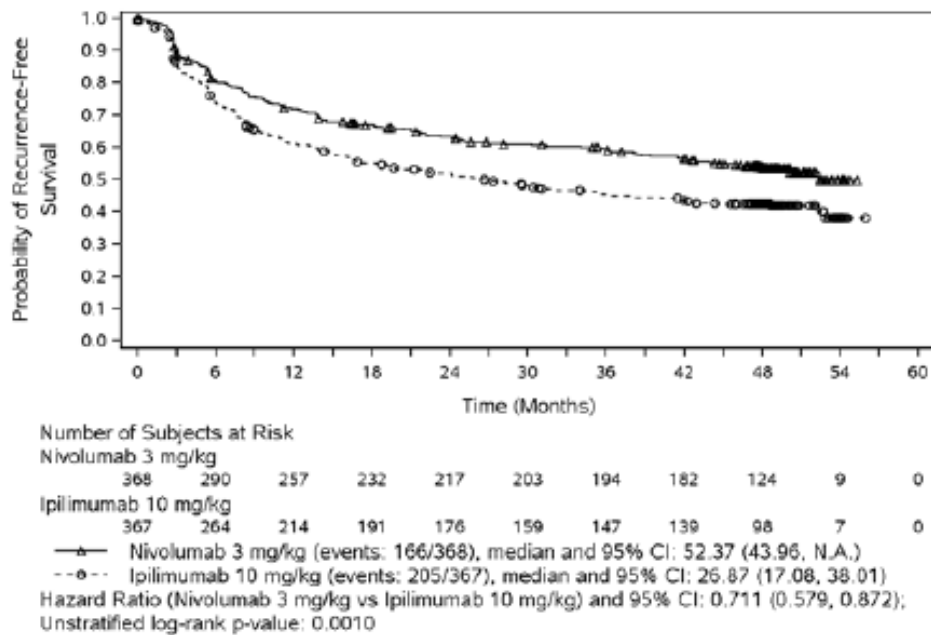


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)

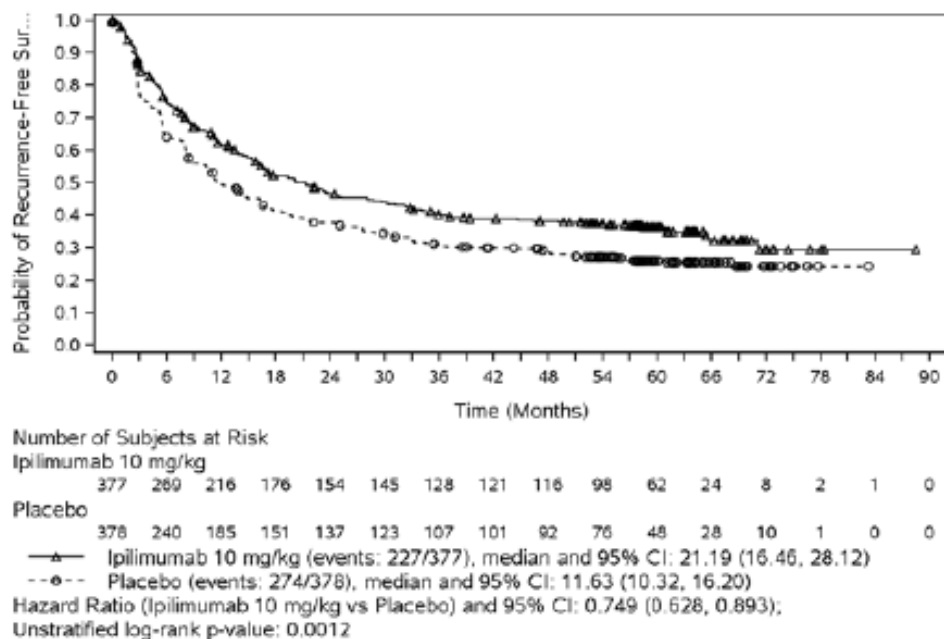


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016)

A.3 Endpunkt SUEs

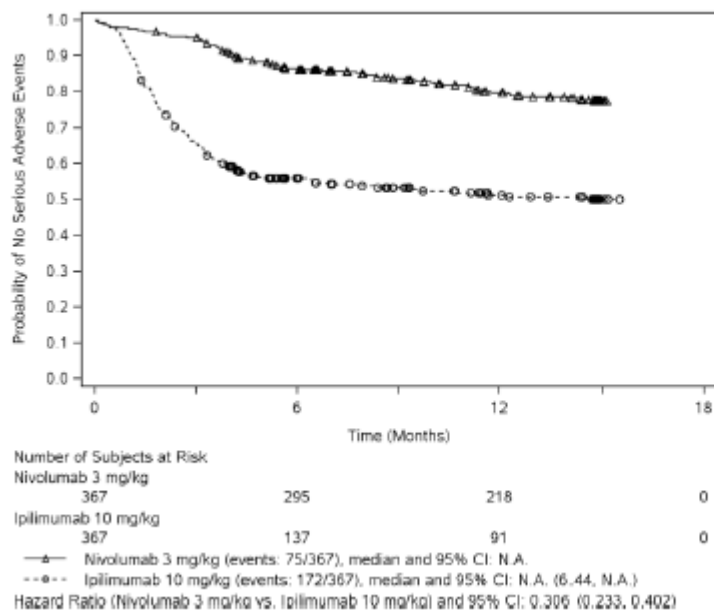


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)

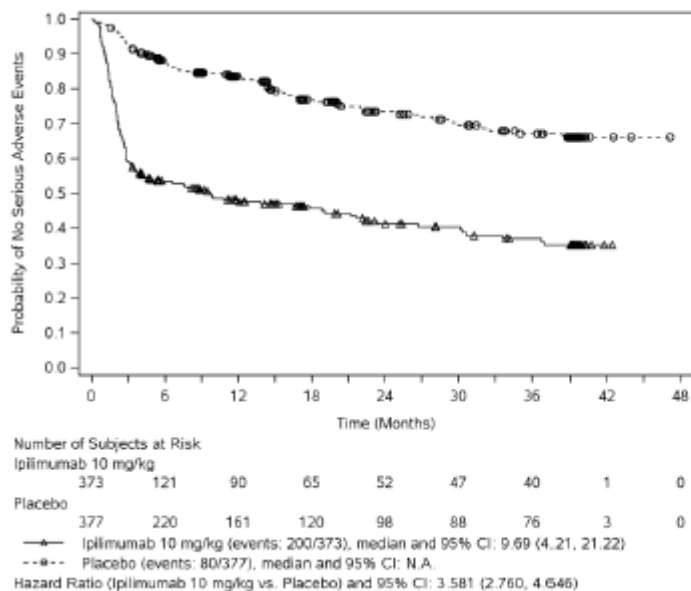


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016)

A.4 Endpunkt schwere UEs

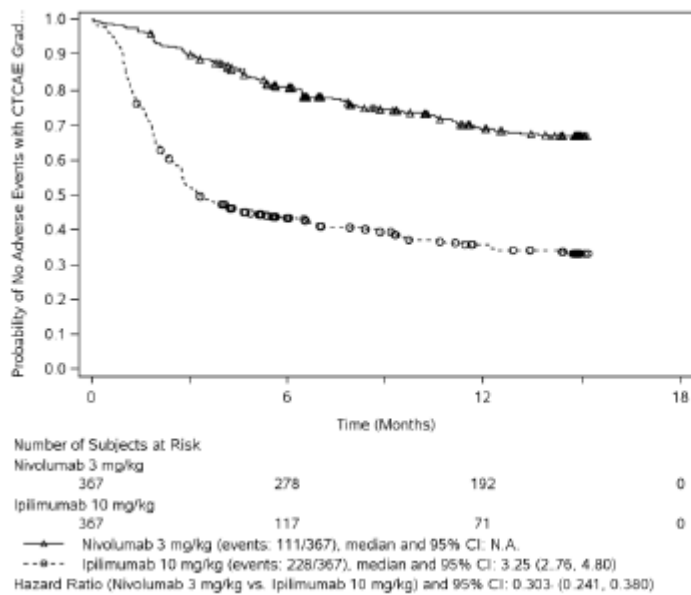


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)

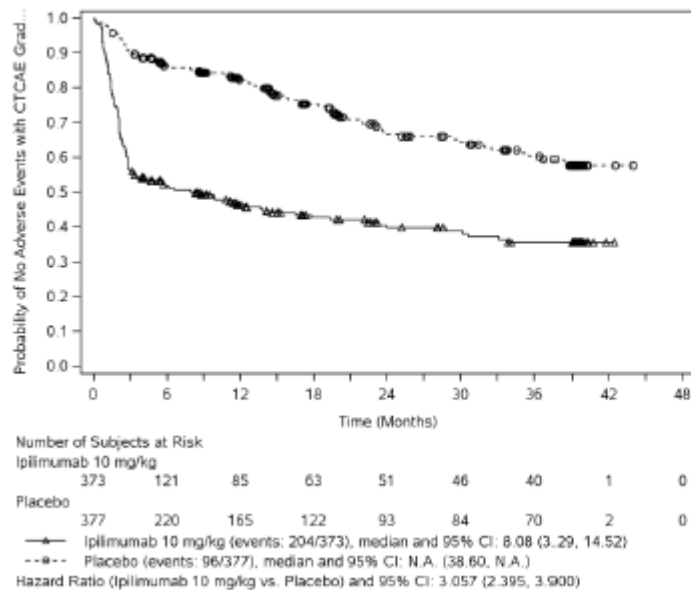


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016)

A.5 Endpunkt Abbruch wegen UEs

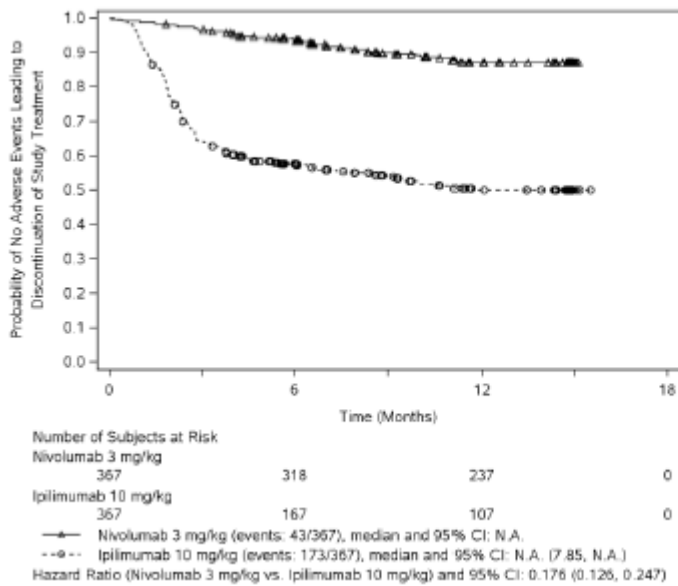


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Abbruch wegen UEs (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)

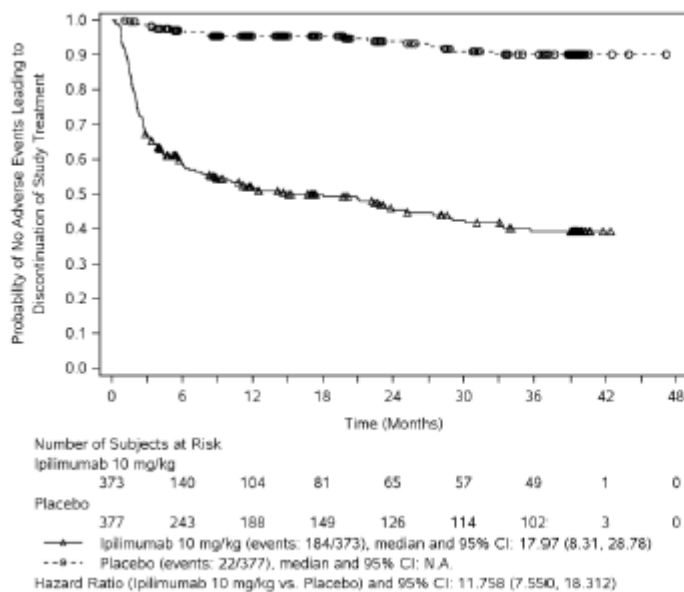


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Abbruch wegen UEs (ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie 029, finaler Datenschnitt (13.05.2016)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus den Studien 238 und 029

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei $\geq 0,5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Studie 238

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 367
238		
Gesamtrate UEs^c	360 (98,1)	362 (98,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	246 (67,0)	267 (72,8)
Fatigue	158 (43,1)	164 (44,7)
Kraftlosigkeit	52 (14,2)	58 (15,8)
Fieber	37 (10,1)	79 (21,5)
Grippe-symptome	26 (7,1)	34 (9,3)
periphere Ödeme	23 (6,3)	24 (6,5)
Schmerzen	16 (4,4)	14 (3,8)
Schüttelfrost	9 (2,5)	23 (6,3)
Gastrointestinale Erkrankungen	248 (67,6)	272 (74,1)
Diarrhoe	146 (39,8)	203 (55,3)
Übelkeit	86 (23,4)	113 (30,8)
Bauchschmerzen	46 (12,5)	63 (17,2)
Obstipation	33 (9,0)	41 (11,2)
Erbrechen	33 (9,0)	56 (15,3)
trockener Mund	30 (8,2)	21 (5,7)
Schmerzen im Oberbauch	25 (6,8)	16 (4,4)
Dyspepsie	14 (3,8)	25 (6,8)
abdominale Beschwerden	12 (3,3)	10 (2,7)
Bauchblähungen	12 (3,3)	11 (3,0)
Kolitis	12 (3,3)	47 (12,8)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	12 (3,3)	13 (3,5)
Stomatitis	9 (2,5)	11 (3,0)
Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	237 (64,6)	264 (71,9)
Pruritus	108 (29,4)	144 (39,2)
Ausschlag	104 (28,3)	135 (36,8)
Erythem	26 (7,1)	17 (4,6)
makulopapulöser Ausschlag	25 (6,8)	47 (12,8)
Vitiligo	19 (5,2)	11 (3,0)
Ekzem	16 (4,4)	8 (2,2)
Hautläsion	14 (3,8)	4 (1,1)
trockene Haut	11 (3,0)	12 (3,3)
Hyperhidrose	10 (2,7)	10 (2,7)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 367
juckender Ausschlag	10 (2,7)	8 (2,2)
Alopezie	9 (2,5)	16 (4,4)
Dermatitis akneiform	9 (2,5)	12 (3,3)
papulöser Ausschlag	4 (1,1)	10 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	178 (48,5)	148 (40,3)
Nasopharyngitis	45 (12,3)	19 (5,2)
Infektion der oberen Atemwege	38 (10,4)	28 (7,6)
Cellulitis	16 (4,4)	7 (1,9)
Sinusitis	15 (4,1)	7 (1,9)
Harnwegsinfekt	12 (3,3)	2 (0,5)
Influenza	10 (2,7)	8 (2,2)
Pneumonie	4 (1,1)	13 (3,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	164 (44,7)	171 (46,6)
Arthralgie	73 (19,9)	57 (15,5)
Myalgie	51 (13,9)	31 (8,4)
Rückenschmerzen	40 (10,9)	40 (10,9)
Muskelkrämpfe	6 (1,6)	15 (4,1)
Muskelschwäche	5 (1,4)	12 (3,3)
Schmerzen der Extremitäten	35 (9,5)	28 (7,6)
Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	19 (5,2)	16 (4,4)
Nackenschmerzen	11 (3,0)	17 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	146 (39,8)	176 (48,0)
Kopfschmerzen	80 (21,8)	123 (33,5)
Schwindel	37 (10,1)	30 (8,2)
Sensibilitätsstörungen	17 (4,6)	12 (3,3)
Dysgeusie	8 (2,2)	10 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	145 (39,5)	141 (38,4)
Husten	64 (17,4)	66 (18,0)
Dyspnoe	29 (7,9)	38 (10,4)
Schmerzen im Oropharynx	23 (6,3)	29 (7,9)
nasale Kongestion	20 (5,4)	14 (3,8)
Katarrh	10 (2,7)	1 (0,3)
produktiver Husten	10 (2,7)	8 (2,2)
Rhinorrhoe	10 (2,7)	6 (1,6)
Pneumonitis	3 (0,8)	10 (2,7)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 367
Untersuchungen	120 (32,7)	171 (46,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	36 (9,8)	78 (21,3)
Lipase erhöht	35 (9,5)	38 (10,4)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	30 (8,2)	66 (18,0)
Amylase erhöht	26 (7,1)	24 (6,5)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (2,7)	11 (3,0)
Gewichtsabnahme	10 (2,7)	31 (8,4)
Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt	6 (1,6)	11 (3,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	4 (1,1)	17 (4,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (0,8)	21 (5,7)
Transaminase erhöht	3 (0,8)	12 (3,3)
Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	83 (22,6)	116 (31,6)
Appetitminderung	37 (10,1)	57 (15,5)
Hyperglykämie	12 (3,3)	13 (3,5)
Hyponatriämie	10 (2,7)	17 (4,6)
Hypokaliämie	8 (2,2)	20 (5,4)
Dehydration	7 (1,9)	12 (3,3)
Hypoalbuminämie	2 (0,5)	11 (3,0)
Endokrine Erkrankungen	75 (20,4)	90 (24,5)
Hypothyreose	40 (10,9)	28 (7,6)
Hyperthyreose	30 (8,2)	20 (5,4)
Hypophysitis	7 (1,9)	40 (10,9)
Nebennierenrindeninsuffizienz	4 (1,1)	14 (3,8)
Gefäßkrankheit	65 (17,7)	66 (18,0)
Hypertonie	28 (7,6)	23 (6,3)
Lymphödem	15 (4,1)	9 (2,5)
Hitzewallungen	9 (2,5)	11 (3,0)
Flush	4 (1,1)	12 (3,3)
Psychiatrische Erkrankungen	60 (16,3)	67 (18,3)
Schlaflosigkeit	27 (7,4)	34 (9,3)
Ängstlichkeit	21 (5,7)	17 (4,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54 (14,7)	45 (12,3)
Augenerkrankungen	53 (14,4)	61 (16,6)
trockene Augen	11 (3,0)	12 (3,3)
getrübte Sicht	9 (2,5)	13 (3,5)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 367
Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	23 (6,3)	50 (13,6)
Anämie	10 (2,7)	23 (6,3)
Erkrankung der Nieren und Harnwege	23 (6,3)	18 (4,9)
Erkrankung des Immunsystems	22 (6,0)	10 (2,7)
Herzerkrankungen	20 (5,4)	22 (6,0)
Palpitationen	10 (2,7)	6 (1,6)
Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths	15 (4,1)	23 (6,3)
Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	14 (3,8)	15 (4,1)
Leber – und Gallenerkrankungen	11 (3,0)	30 (8,2)
Hepatitis	2 (0,5)	11 (3,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	49 (13,4)	30 (8,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 I des Dossiers übernommen c. Datenschnitt 29.01.2020</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 367
SOC^b PT^b		
238		
Gesamtrate SUEs^c	75 (20,4)	172 (46,9)
Gastrointestinale Erkrankungen	17 (4,6)	69 (18,8)
Kolitis	5 (1,4)	33 (9,0)
Diarrhoe	5 (1,4)	28 (7,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (4,4)	30 (8,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (2,5)	13 (3,5)
Endokrine Erkrankungen	6 (1,6)	24 (6,5)
Hypophysitis	3 (0,8)	15 (4,1)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (1,6)	14 (3,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,4)	17 (4,6)
Untersuchungen	4 (1,1)	17 (4,6)
Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	3 (0,8)	10 (2,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23 (6,3)	14 (3,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 I des Dossiers übernommen c. Datenschnitt 29.01.2020</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 367
238		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	111 (30,2)	228 (62,1)
Untersuchungen	39 (10,6)	75 (20,4)
Lipase erhöht	22 (6,0)	24 (6,5)
Amylase erhöht	12 (3,3)	8 (2,2)
Alanin-Aminotransferase erhöht	8 (2,2)	29 (7,9)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (0,8)	21 (5,7)
Gastrointestinale Erkrankungen	25 (6,8)	86 (23,4)
Diarrhoe	10 (2,7)	44 (12,0)
Kolitis	5 (1,4)	37 (10,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (4,4)	30 (8,2)
Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	10 (2,7)	26 (7,1)
Ausschlag	4 (1,1)	13 (3,5)
Gefäßerkrankungen	10 (2,7)	15 (4,1)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (2,5)	20 (5,4)
Kopfschmerzen	2 (0,5)	10 (2,7)
Endokrine Erkrankungen	7 (1,9)	24 (6,5)
Hypophysitis	2 (0,5)	11 (3,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (1,9)	19 (5,2)
Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	7 (1,9)	30 (8,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,4)	17 (4,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,4)	11 (3,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (3,8)	26 (7,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 I des Dossiers übernommen c. Datenschnitt 29.01.2020</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238(mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 367
238		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	43 (11,7)	173 (47,1)
Gastrointestinale Erkrankungen	16 (4,4)	79 (21,5)
Diarrhoe	8 (2,2)	40 (10,9)
Kolitis	6 (1,6)	34 (9,3)
Pankreatitis	3 (0,8)	1 (0,3)
Autoimmun-vermittelte Kolitis	0 (0)	3 (0,8)
Enteritis	0 (0)	3 (0,8)
Enterokolitis	0 (0)	3 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (1,6)	5 (1,4)
Arthralgien	4 (1,1)	3 (0,8)
Untersuchungen	6 (1,6)	35 (9,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	4 (1,1)	17 (4,6)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (0,5)	14 (3,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0 (0)	2 (0,5)
Bilirubin im Blut erhöht	0 (0)	2 (0,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0 (0)	3 (0,8)
Leberenzyme erhöht	0 (0)	3 (0,8)
Lipase erhöht	0 (0)	2 (0,5)
Funktionstest Leber erhöht	0 (0)	3 (0,8)
Transaminasen erhöht	0 (0)	5 (1,4)
Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	4 (1,1)	2 (0,5)
Hyperglykämie	2 (0,5)	0 (0)
Erkrankung der der Haut und des Unterhautgewebes	4 (1,1)	7 (1,9)
Ausschlag	3 (0,8)	4 (1,1)
Endokrine Erkrankungen	2 (0,5)	25 (6,8)
Nebennierenrindeninsuffizienz	1 (0,3)	3 (0,8)
Hypophysitis	0 (0)	16 (4,4)
Hypothyreoidismus	0 (0)	4 (1,1)
lymphatische Hypophysitis	0 (0)	2 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,8)	10 (2,7)
Gesichtslähmung	0 (0)	3 (0,8)
Kopfschmerzen	0 (0)	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	16 (4,4)
Hepatitis	0 (0)	7 (1,9)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab, Studie 238(mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 367	Ipilimumab N = 367
Hepatozellulär Schädigung	0 (0)	2 (0,5)
Hepatotoxizität	0 (0)	2 (0,5)
Erkrankung des Immunsystems	2 (0,5)	2 (0,5)
Sarkoidose	2 (0,5)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,5)	7 (1,9)
Pneumonitis	1 (0,3)	4 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,3)	8 (2,2)
Asthenie	0 (0)	2 (0,5)
Fieber	0 (0)	4 (1,1)
Gefäßerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3) ^d
Capillary-Leak-Syndrom	0 (0)	2 (0,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,1)	1 (0,3)

a. Ereignisse, die bei $\geq 0,5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 I des Dossiers
 übernommen
 c. Datenschnitt 29.01.2020
 d. implausible Zahlen: mehr Ereignisse im PT als in der SOC

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

Studie 029

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab N = 373	Placebo N = 377
029		
Gesamtrate UEs^c	366 (98,1)	334 (88,6)
Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	268 (71,8)	136 (36,1)
Pruritus	159 (42,6)	56 (14,9)
Ausschlag	143 (38,3)	57 (15,1)
Dermatitis akneiform	20 (5,4)	4 (1,1)
Ekzem	16 (4,3)	6 (1,6)
exfoliativer Ausschlag	14 (3,8)	9 (2,4)
juckender Ausschlag	13 (3,5)	0 (0)
Urtikaria	13 (3,5)	2 (0,5)
trockene Haut	12 (3,2)	10 (2,7)
Alopezie	11 (2,9)	4 (1,1)
Erythem	11 (2,9)	10 (2,7)
Hyperhidrose	11 (2,9)	3 (0,8)
Gastrointestinale Erkrankungen	252 (67,6)	175 (46,4)
Diarrhoe	189 (50,7)	109 (28,9)
Übelkeit	94 (25,2)	64 (17,0)
Kolitis	57 (15,3)	5 (1,3)
Bauchschmerzen	52 (13,9)	33 (8,8)
Erbrechen	50 (13,4)	19 (5,0)
Obstipation	26 (7,0)	23 (6,1)
Dyspepsie	12 (3,2)	8 (2,1)
Hämorrhoiden	12 (3,2)	4 (1,1)
Gastritis	11 (2,9)	3 (0,8)
Flatulenzen	10 (2,7)	6 (1,6)
Untersuchungen	251 (67,3)	164 (43,5)
Gewichtsabnahme	129 (34,6)	32 (8,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	79 (21,2)	25 (6,6)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	60 (16,1)	20 (5,3)
Gewichtszunahme	57 (15,3)	84 (22,3)
Lipase erhöht	33 (8,8)	22 (5,8)
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	25 (6,7)	11 (2,9)
Testosteron im Blut erniedrig	22 (5,9)	8 (2,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17 (4,6)	8 (2,1)

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab N = 373	Placebo N = 377
Amylase erhöht	16 (4,3)	11 (2,9)
Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt	13 (3,5)	0 (0)
Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht	12 (3,2)	6 (1,6)
Kortisol erniedrigt	10 (2,7)	2 (0,5)
Corticotropin erhöht	2 (0,5)	10 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	228 (61,1)	172 (45,6)
Fatigue	150 (40,2)	109 (28,9)
Fieber	63 (16,9)	15 (4,0)
Asthenie	26 (7,0)	28 (7,4)
Grippe-symptome	24 (6,4)	22 (5,8)
periphere Ödeme	22 (5,9)	20 (5,3)
Schüttelfrost	14 (3,8)	9 (2,4)
Brustschmerzen	9 (2,4)	11 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	167 (44,8)	97 (25,7)
Kopfschmerzen	123 (33,0)	59 (15,6)
Schwindel	26 (7,0)	14 (3,7)
Sensibilitätsstörungen	9 (2,4)	11 (2,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	160 (42,9)	134 (35,5)
Sinusitis	19 (5,1)	5 (1,3)
Nasopharyngitis	16 (4,3)	25 (6,6)
Konjunktivitis	15 (4,0)	2 (0,5)
Bronchitis	14 (3,8)	10 (2,7)
Infektion der oberen Atemwege	14 (3,8)	13 (3,4)
Pneumonie	11 (2,9)	3 (0,8)
Harnwegsinfektion	10 (2,7)	7 (1,9)
Endokrine Erkrankungen	124 (33,2)	14 (3,7)
Hypophysitis	58 (15,5)	2 (0,5)
Hypothyreose	39 (10,5)	4 (1,1)
Nebennierenrindeninsuffizienz	20 (5,4)	2 (0,5)
Hypopituitarismus	17 (4,6)	0 (0)
Hyperthyreose	12 (3,2)	0 (0)
lymphatische Hypophysitis	10 (2,7)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	108 (29,0)	121 (32,1)

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab N = 373	Placebo N = 377
Arthralgie	24 (6,4)	32 (8,5)
Rückenschmerzen	22 (5,9)	30 (8,0)
Myalgie	17 (4,6)	15 (4,0)
Schmerzen der Extremitäten	16 (4,3)	25 (6,6)
Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	13 (3,5)	21 (5,6)
Nackenschmerzen	11 (2,9)	11 (2,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	107 (28,7)	67 (17,8)
Husten	53 (14,2)	38 (10,1)
Dyspnoe	25 (6,7)	15 (4,0)
Schmerzen im Oropharynx	15 (4,0)	3 (0,8)
Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	94 (25,2)	50 (13,3)
Appetitminderung	52 (13,9)	11 (2,9)
Hyponatriämie	14 (3,8)	5 (1,3)
Hypoglykämie	11 (2,9)	8 (2,1)
Hyperglykämie	10 (2,7)	20 (5,3)
Hypoalbuminämie	10 (2,7)	1 (0,3)
Hypokalzämie	10 (2,7)	2 (0,5)
Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	62 (16,6)	30 (8,0)
Anämie	17 (4,6)	4 (1,1)
Lymphadenopathie	16 (4,3)	10 (2,7)
Eosinophilie	13 (3,5)	2 (0,5)
Lymphopenie	10 (2,7)	7 (1,9)
Augenerkrankungen	62 (16,6)	62 (16,4)
getrübbte Sicht	12 (3,2)	8 (2,1)
Psychiatrische Erkrankungen	61 (16,4)	46 (12,2)
Schlaflosigkeit	33 (8,8)	16 (4,2)
Angst	15 (4,0)	18 (4,8)
Depressionen	8 (2,1)	12 (3,2)
Gefäßerkrankungen	56 (15,0)	47 (12,5)
Hypertonie	14 (3,8)	16 (4,2)
Hypotonie	13 (3,5)	2 (0,5)
Lymphödem	11 (2,9)	10 (2,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	39 (10,5)	10 (2,7)
Autoimmun-vermittelte Hepatitis	14 (3,8)	1 (0,3)
Erkrankung des Immunsystems	25 (6,7)	5 (1,3)
Überempfindlichkeit	17 (4,6)	0 (0)

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab N = 373	Placebo N = 377
Erkrankung der Nieren und Harnwege	23 (6,2)	17 (4,5)
Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	23 (6,2)	22 (5,8)
Herzerkrankungen	20 (5,4)	14 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (4,8)	19 (5,0)
Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths	14 (3,8)	15 (4,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	33 (8,8)	82 (21,8)
Melanonytennävus	6 (1,6)	12 (3,2)
metastasierendes malignes Melanom	3 (0,6)	11 (2,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 I des Dossiers übernommen c. Datenschnitt 13.05.2016</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab N = 373	Placebo N = 377
029		
Gesamtrate SUEs^c	200 (53,6)	80 (21,2)
Gastrointestinale Erkrankungen	76 (20,4)	10 (2,7)
Kolitis	40 (10,7)	1 (0,3)
Diarrhoe	27 (7,2)	5 (1,3)
Endokrine Erkrankungen	54 (14,5)	2 (0,5)
Hypophysitis	30 (8,0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (9,4)	18 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (5,9)	11 (2,9)
Fieber	17 (4,6)	1 (0,3)
Untersuchungen	22 (5,9)	4 (1,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	15 (4,0)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	12 (3,2)	0 (0)
Leber -und Gallenerkrankungen	20 (5,4)	3 (0,8)
Autoimmun-vermittelte Hepatitis	10 (2,7)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (3,8)	5 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	13 (3,5)	3 (0,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (4,6)	60 (15,9)
metastasierendes malignes Melanom	14 (3,8)	10 (2,7)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 I des Dossiers übernommen c. Datenschnitt 13.05.2016</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 29: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab N = 373	Placebo N = 377
029		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	204 (54,7)	96 (25,5)
Gastrointestinale Erkrankungen	71 (19,0)	8 (2,1)
Diarrhoe	40 (10,7)	1 (0,3)
Kolitis	27 (7,2)	24 (6,4)
Untersuchungen	59 (15,8)	13 (3,4)
Lipase erhöht	23 (6,2)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	19 (5,1)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	15 (4,0)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	29 (7,8)	0 (0)
Hypophysitis	16 (4,3)	17 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (7,8)	3 (0,8)
Leber -und Gallenerkrankungen	24 (6,4)	1 (0,3)
Autoimmun-vermittelte Hepatitis	11 (2,9)	13 (3,4)
Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	24 (6,4)	15 (4,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (4,8)	7 (1,9)
Erkrankung des Nervensystems	16 (4,3)	1 (0,3)
Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	13 (3,5)	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (2,9)	32 (8,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 I des Dossiers übernommen c. Datenschnitt 13.05.2016</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab N = 373	Placebo N = 377
029		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	184 (49,3)	22 (5,8)
Gastrointestinale Erkrankungen	78 (20,9)	2 (0,5)
Kolitis	39 (10,5)	0 (0)
Diarrhoe	35 (9,4)	2 (0,5)
Übelkeit	4 (1,1)	0 (0)
Autoimmun-vermittelte Kolitis	2 (0,5)	0 (0)
Magengeschwüre	2 (0,5)	0 (0)
Erbrechen	2 (0,5)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	38 (10,2)	1 (0,3)
Hypophysitis	23 (6,2)	0 (0)
Hypopituitarismus	6 (1,6)	0 (0)
lymphatische Hypophysitis	6 (1,6)	0 (0)
Nebennierenrindeninsuffizienz	4 (1,1)	0 (0)
Hypothyreoidismus	3 (0,8)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	2 (0,5)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	23 (6,2)	1 (0,3)
Autoimmun-vermittelte Hepatitis	11 (2,9)	1 (0,3)
Hepatitis	6 (1,6)	0 (0)
Hepatotoxizität	4 (1,1)	0 (0)
Hepatozellulärer Schaden	2 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	22 (5,9)	1 (0,3)
Alanin-Aminotransferasen erhöht	11 (2,9)	1 (0,3)
Aspartat-Aminotransferasen erhöht	11 (2,9)	1 (0,3)
Kortisol erniedrigt	2 (0,5)	0 (0)
Lipase erhöht	2 (0,5)	0 (0)
Gewichtsabnahme	2 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (3,8)	6 (1,6)
Fatigue	8 (2,1)	1 (0,3)
Fieber	4 (1,1)	0 (0)
Progression der Erkrankung	0 (0)	2 (0,5)
Rückfall der Erkrankung	0 (0)	3 (0,8)
Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	11 (2,9)	1 (0,3)
Ausschlag	5 (1,3)	0 (0)
Pruritus	3 (0,8)	0 (0)
Erkrankung des Nervensystems	9 (2,4)	0 (0)

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ipilimumab vs. Placebo, Studie 029 (mehrseitige Tabelle)

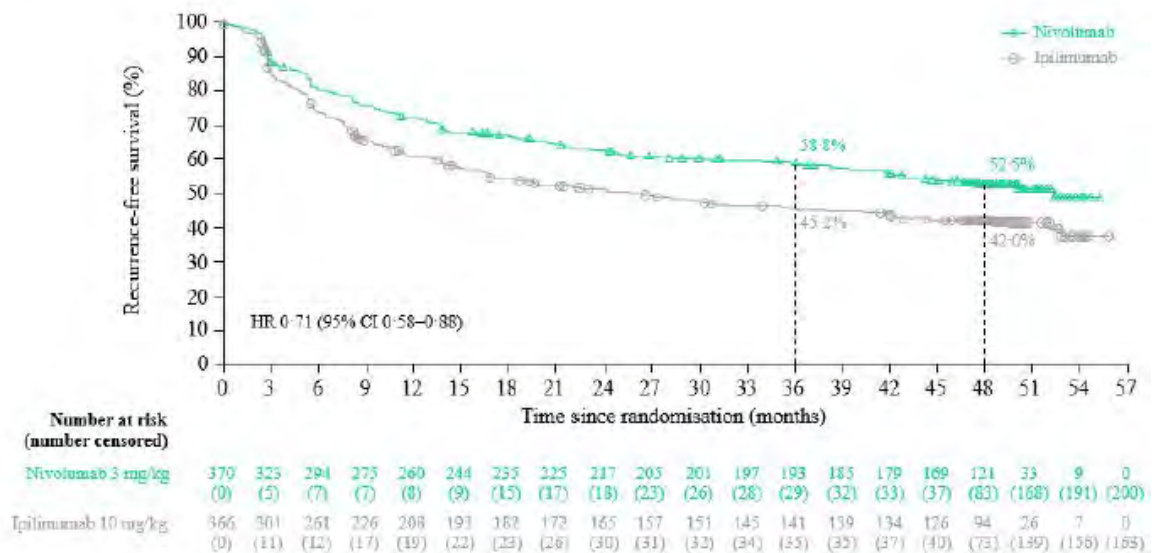
Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ipilimumab N = 373	Placebo N = 377
Kopfschmerzen	2 (0,5)	0 (0)
Polyneuropathie	2 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (1,6)	0 (0)
aseptische Meningitis	2 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (1,6)	0 (0)
Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	5 (1,3)	2 (0,5)
Lymphadenopathie	2 (0,5)	2 (0,5)
Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	5 (1,3)	0 (0)
Hyponatriämie	2 (0,5)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,3)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (1,1)	0 (0)
Herzerkrankungen	2 (0,5)	0 (0)
Augenerkrankungen	2 (0,5)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (2,1)	29 (7,7)
Progression bösartige Neoplasie	3 (0,3)	3 (0,8)
Melanom Rezidiv	1 (0,3)	2 (0,5)
metastasierendes malignes Melanom	1 (0,3)	6 (1,6)
malignes Melanom	0 (0)	2 (0,5)
Metastasen des zentralen Nervensystems	0 (0)	2 (0,5)
Progression Neoplasie	0 (0)	2 (0,5)

a. Ereignisse, die bei $\geq 0,5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 I des Dossiers
übernommen
c. Datenschnitt 13.05.2016

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

Anhang C Analysen zum Merkmal Krankheitsstadium nach AJCC aus der Studie 238 für das rezidivfreie Überleben (Kaplan-Meier-Kurven)

A Stage IIIB-C



B Stage IV

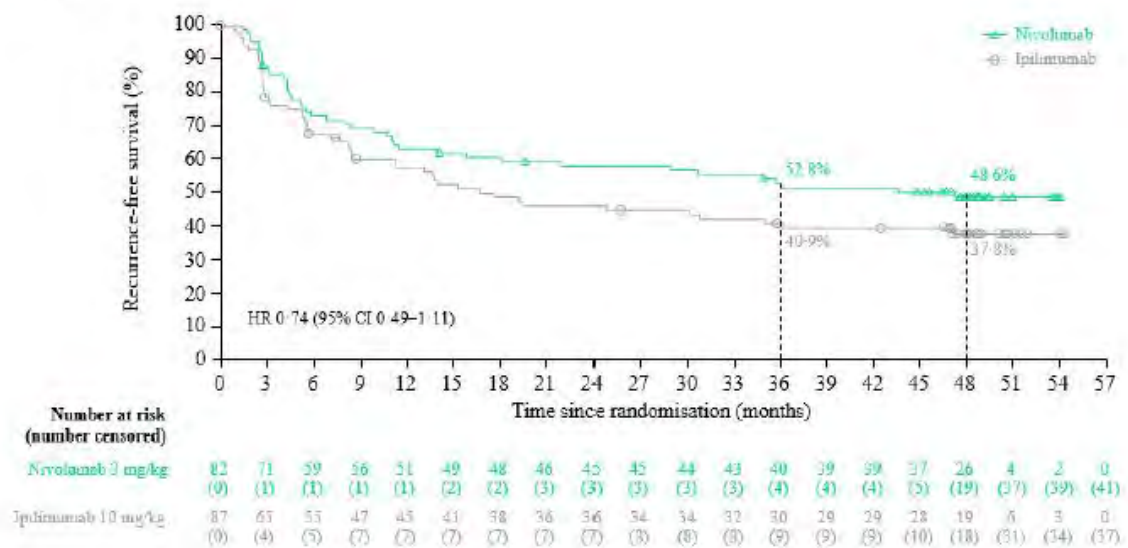


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C bzw. IV nach AJCC, Studie 238, finaler Datenschnitt (29.01.2020)

Anhang D Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien für die Studien 238 und 029

Tabelle 31: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (Gesamtpopulation) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Folgetherapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab N = 453	Ipilimumab N = 453
238		
Gesamt ^a	185 (41)	220 (49)
Operation	89 (20) ^b	83 (18) ^b
Bestrahlung	38 (8)	43 (10)
Systemische Therapie	150 (33)	189 (42)
Chemotherapie	37 (8)	42 (9)
Immuntherapie	106 (23)	152 (34)
Nivolumab Monotherapie	24 (5)	55 (12)
Nivolumab plus Ipilimumab	21 (5)	21 (5)
Pembrolizumab Monotherapie	20 (4)	77 (17)
Ipilimumab Monotherapie	36 (8)	5 (1)
BRAF Inhibitor ^c	13 (3)	6 (1)
MEK Inhibitor ^d	1 (< 1)	2 (< 1)
BRAF Inhibitor + MEK Inhibitor ^e	51 (11)	64 (14)
andere (experimentelle Wirkstoffe)	16 (4)	24 (5)
nicht zugeordnet	2 (< 1)	1 (< 1)
029	Placebo N = 476	Ipilimumab N = 475
Gesamt	k. A.	k. A.
1. Folgetherapie	k. A.	k. A.
Operation	33 (6,9)	47 (9,9)
Bestrahlung	19 (4,0)	19 (4,0)
Chemotherapie	53 (11,1)	41 (8,6)
Radiochemotherapie	4 (0,8)	1 (0,2)
Biologika	88 (18,5)	48 (10,1)
Kombinationstherapie	22 (4,6)	13 (2,7)
andere	36 (7,6)	37 (7,8)
keine Therapie berichtet	221 (46,4)	269 (56,6)
Ipilimumab	76 (16,0)	24 (5,1)
Anti-PD-1 Wirkstoff	30 (6,3)	25 (5,3)
BRAF Inhibitor	88 (18,5)	65 (13,7)

Tabelle 31: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (Gesamtpopulation) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)
Folgetherapie	
a. Patientinnen und Patienten können mehr als eine Folgetherapie bzw. mehr als einen Wirkstoff je Wirkstoffklasse erhalten haben	
b. einschließlich Tumorresektionen aus diagnostischen Gründen und Biopsien	
c. Dabrafenib oder Vemurafenib	
d. Cobimetinib oder Trametinib	
e. Dabrafenib und Trametinib und / oder Cobimetinib und Vemurafenib	
BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1	

Anhang E Ergänzende Darstellungen zu Design und Patientenpopulation der Studie IMMUNED

Tabelle 32: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IMMUNED	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom im Stadium IV ^b mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ primär kutanem Ursprungsort oder ▪ Metastasen mit unbekanntem Ursprungsort und ohne Krankheitszeichen (NED) nach Operation oder Strahlentherapie und einem ECOG-PS ≤ 1	Nivolumab (N = 59) Nivolumab + Ipilimumab (N = 56) ^c Placebo (N = 52)	Screening: 8 Wochen vor Studieneinschluss Behandlung: maximal 52 Wochen, bis Progression ^d , inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung Nachbeobachtung: ≥ 104 Wochen	20 Zentren in Deutschland 9/2015–10/2021 (geplant) ▪ 1. Datenschnitt: 1 Jahr nach Studienbeginn ^e ▪ 2. Datenschnitt: 02.07.2019 ^f ▪ geplante finale Analyse: 10/2021 ^g	primär: rezidivfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu potenziell patientenrelevanten Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 I.</p> <p>b. Klassifikation gemäß AJCC</p> <p>c. Dieser Arm wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da die Kombination der beiden Wirkstoffe im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und für einen direkten Vergleich von Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant ist.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten im Placeboarm haben die Option nach dokumentiertem und radiologisch bestätigtem Rezidiv eine Monotherapie mit Nivolumab für maximal 52 Wochen zu erhalten (oder bis zum Eintreten eines Rezidivs).</p> <p>e. zur Überprüfung des Rekrutierungsprozesses und der Sicherheit</p> <p>f. Interimsanalyse zu rezidivfreiem Überleben und UEs nach 90 Ereignissen im rezidivfreien Überleben, Beobachtung für alle Patientinnen und Patienten: mindestens 6 Monate</p> <p>g. geplante finale Analyse, Nachbeobachtung: 24 Monate nach letzter Gabe der Studienmedikation für die letzte Patientin oder den letzten Patienten</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NED: No Evidence of Disease; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 33: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
IMMUNED	Nivolumab 3 mg/kg KG, i. v., alle 2 Wochen + Ipilimumab-Placebo in Woche 1, 4 und 7 + Nivolumab-Placebo in Woche 4 und 10	Woche 1–12: Nivolumab-Placebo ^a alle 3 Wochen + Ipilimumab-Placebo ^a alle 3 Wochen + Nivolumab-Placebo in Woche 3, 5, 9 und 11 ab Woche 13: Nivolumab-Placebo alle 2 Wochen ^b
Dosisreduzierung: nicht erlaubt		
Vorbehandlung		
Erforderlich:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Operation oder Strahlentherapie^c des Melanoms ≤ 8 Wochen vor Studienbeginn 		
Nicht erlaubt:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ CTLA-4- oder PD-1-Antikörper ▪ Immunsuppressive Therapie^d < 30 Tage vor Studienbeginn 		
Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 		
<p>a. Beide Studienmedikamente werden am selben Tag verabreicht. b. Patientinnen und Patienten im Placeboarm haben die Option nach dokumentiertem und radiologisch bestätigtem Rezidiv eine Monotherapie mit Nivolumab für maximal 52 Wochen zu erhalten (oder bis zum Eintreten eines Rezidivs). c. letzte Dosis ≥ 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation d. Ausnahme: Ersatztherapie mit Steroidhormonen</p> <p>CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; PD-1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N^a = 59	Placebo N^a = 52
IMMUNED		
Alter [Jahre], Median (Min; Max)	57 (48; 65)	58 (46; 66)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	37 / 63
Abstammung	k. A.	k. A.
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)		
M1a	23 (39)	20 (38)
M1b	18 (31)	16 (31)
M1c	18 (31)	16 (31)
davon mit Hirnmetastasen	6 (10 ^b)	8 (15 ^b)
Anzahl der Organe mit Metastasen, n (%)		
< 3	58 (98)	52 (100)
≥ 3	1 (2)	0 (0)
PD-L1-Status, n (%)		
< 5 %	31 (53)	27 (52)
≥ 5 %	28 (47)	25 (48)
ECOG-PS, n (%)		
0	52 (88)	47 (90)
1	7 (12)	5 (10)
Patienten mit Operation und / oder Strahlentherapie, n (%)		
Operation	48 (81)	37 (71)
Strahlentherapie	6 (10)	5 (10)
Operation und Strahlentherapie	5 (8)	10 (19)
adjuvante systemische Vortherapie, n (%)		
nein	47 (80)	32 (62)
ja ^b	12 (20)	20 (38)
vorausgegangene systemische Therapie zur Behandlung von Metastasen (exklusive Strahlentherapie), n (%)		
nein	58 (98)	49 (94)
ja	1 (2)	3 (6)
MEK Inhibitor	0 (0)	1 (1,9)
BRAF + MEK Inhibitor	0 (0)	1 (1,9)
Chemotherapie	1 (1,7)	0 (0)
Immuntherapie im Rahmen einer Studie	0 (0)	1 (1,9)
Therapieabbruch ^c , n (%)	35 (59,3)	41 (78,8)
Studienabbruch ^c , n (%)	17 (28,8)	16 (30,8)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.		
b. alle Patientinnen und Patienten im Nivolumab- und im Placeboarm haben Interferon erhalten		
c. Datenschnitt 02.07.2019		

Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Nivolumab	Placebo
Charakteristikum	N^a = 59	N^a = 52
Kategorie		
AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; M: Metastasierung; Max: Maximum; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; w: weiblich		

Anhang F Dokumentation der Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(nivolumab OR BMS-936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR ONO4538) AND melanoma
(ipilimumab OR BMS-734016 OR BMS734016 OR MDX-010 OR MDX010) AND melanoma

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(nivolumab* OR BMS-936558 OR BMS936558 OR (BMS 936558) OR MDX-1106 OR MDX1106 OR (MDX 1106) OR ONO-4538 OR ONO4538 OR (ONO 4538)) AND melanom*
ipilimumab AND melanom* OR BMS-734016 AND melanom* OR BMS734016 AND melanom* OR BMS 734016 AND melanom* OR MDX-010 AND melanom* OR MDX010 AND melanom* OR MDX 010 AND melanom*

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
nivolumab AND melanom* OR BMS-936558 AND melanom* OR BMS936558 AND melanom* OR BMS 936558 AND melanom* OR MDX-1106 AND melanom* OR MDX1106 AND melanom* OR MDX 1106 AND melanom* OR ONO-4538 AND melanom* OR ONO 4538 AND melanom*
ipilimumab AND melanom* OR BMS-734016 AND melanom* OR BMS734016 AND melanom* OR BMS 734016 AND melanom* OR MDX-010 AND melanom* OR MDX010 AND melanom* OR MDX 010 AND melanom*

Anhang G Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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