



IQWiG-Berichte – Nr. 1186

Nivolumab (Melanom, adjuvant) –

Addendum zum Auftrag A21-39

Addendum

Auftrag: A21-106
Version: 1.0
Stand: 27.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Melanom, adjuvant) – Addendum zum Auftrag A21-39

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.08.2021

Interne Auftragsnummer

A21-106

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Annette Pusch-Klein
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Nivolumab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT02388906, NCT00636168, NCT02523313

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der Studie IMMUNED	2
2.1.1 Studien- und Patientencharakteristika	2
2.1.2 Ergebnisse.....	5
2.1.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	9
2.2 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus dem adjustierten indirekten Vergleich	9
2.3 Zusammenfassung.....	11
3 Literatur	12
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	3
Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	4
Tabelle 3: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	5
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	6
Tabelle 5: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	8
Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben aus der Studie
IMMUNED (Datenschnitt vom 02.07.2019)..... 14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IIT	Investigator-initiated Trial
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.08.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-39 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] die Studie IMMUNED zum direkten Vergleich von Nivolumab mit der von ihm ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, umgesetzt als Placebo, vorgelegt. Ein Teil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt die Kriterien einer vollständigen chirurgischen Komplettresektion nicht, und ist damit vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Nivolumab nicht umfasst. Die Studie IMMUNED wurde daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Darüber hinaus hat der pU in seinem Dossier [2] einen indirekten Vergleich zur Bewertung von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, umgesetzt als Placebo, über den Brückenkomparator Ipilimumab vorgelegt, der für die Nutzenbewertung herangezogen wurde. Die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs erfüllen jedoch nicht die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs und wurden folglich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nach der mündlichen Anhörung [3] hat der G-BA das IQWiG mit der folgenden Bewertung auf Basis der Angaben im Dossier [2] unter Berücksichtigung von im Stellungsverfahren durch den pU vorgelegten Angaben [4] beauftragt:

- Bewertung der Studie IMMUNED
- Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich zu unerwünschten Ereignissen (SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], Abbruch wegen UEs)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der Studie IMMUNED

Im Folgenden wird die Studie IMMUNED [5-7] bewertet. Bei der Studie IMMUNED handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Investigator-initiated Trial (IIT) mit 3 Studienarmen zum Vergleich von Nivolumab bzw. der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IV (mit Fernmetastasen) eingeschlossen, die nach einer Operation oder Strahlentherapie keine Krankheitszeichen aufwiesen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A21-39 [1].

2.1.1 Studien- und Patientencharakteristika

Angaben zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sind in der Dossierbewertung A21-39 [1] dargestellt.

Der G-BA hat für die vorliegende Fragestellung beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. 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 [8]. Die Studie IMMUNED beinhaltet einen Vergleich der zu bewertenden Intervention gegenüber Placebo. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit Beobachtendem Abwarten ausgelegt. Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen umfassen zwar nicht vollständig die Empfehlungen der Leitlinie (z. B. keine Lymphknoten-sonografie in den ersten 3 Jahren nach Beendigung der Nivolumab-Therapie), dennoch wurde eine engmaschige und gezielt auf die Erkennung von Rezidiven ausgerichtete Nachsorgestrategie eingesetzt. Diese wird als hinreichende Annäherung an die oben beschriebene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Nivolumab soll laut Fachinformation entweder mit einer Dosis von 240 mg alle 2 Wochen oder mit einer Dosis von 480 mg alle 4 Wochen verabreicht werden. In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten jedoch eine körperlgegewichtsabhängige Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht. Laut Fachinformation bestehen jedoch keine klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den genannten Dosierungsschemata. Für die Ergebnisse der Studie IMMUNED wird davon ausgegangen, dass die Abweichung im Dosierungsschema von Nivolumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
IMMUNED	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Entzug der Einwilligung, Loss to Follow-up oder Studienende ^a
Morbidität Rezidive	bis zum Tod, Entzug der Einwilligung, Loss to Follow-up oder Studienende ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ^b	bis 90 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation
<p>a. Der Zeitraum der Nachbeobachtung konnte 2 bis 5 Jahre umfassen.</p> <p>b. UEs wurden nur erfasst, solange die Patientinnen und Patienten keine neue anti-neoplastische Therapie begonnen hatten. SUEs, welche nach dem Beginn einer neuen anti-neoplastischen Therapie auftraten und von denen nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüffarztes angenommen werden konnte, dass sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden bis maximal 5 Jahre nach letzter Studienmedikation erfasst.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Datenschnitte

Zu der Studie IMMUNED liegen die Daten der Interimsanalyse vom 02.07.2019 zum Endpunkt Rezidive sowie zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor. Die Interimsanalyse für das rezidivfreie Überleben war vorgesehen, wenn alle Patientinnen und Patienten mindestens 6 Monate im Follow-up nachbeobachtet wurden und 90 Ereignisse aufgetreten waren.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Tabelle 2 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte.

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Nivolumab	Placebo
Dauer Studienphase	N = 59	N = 52
Endpunktkategorie		
IMMUNED		
Behandlungsdauer [Wochen] ^a		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate] ^{b, c}		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (Rezidive)		
Median [Q1; Q3]	30,6 [17,0 ;37,5]	28,6 [22,6; 36,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. Angaben zu Behandlungsdauern sind nicht plausibel (Nivolumab: 21,9 Wochen [10,1; 50,9] vs. Placebo: 24,1 Wochen [10,1; 46,2]). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben und des Patientenflusses (primärer Grund für den Abbruch der Therapie war in beiden Studienarmen das Auftreten eines Rezidivs) sind die berichteten Angaben nicht nachvollziehbar.</p> <p>b. Der pU macht keine Angaben zur Bestimmung der Beobachtungsdauer.</p> <p>c. Zimmer 2020 [5] gibt einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 28,4 [Q1: 17,7; Q3: 36,8] Monaten an. Es ist dabei jedoch unklar, ob sich diese Angabe auf einen bestimmten Endpunkt bezieht.</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nicht plausibel. Die Behandlung mit Nivolumab oder Placebo erfolgte in der Studie IMMUNED für maximal 1 Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs, je nachdem was zuerst eintrat. Aufgrund der stark unterschiedlichen medianen Ereigniszeiten im rezidivfreien Überleben (Nivolumab-Arm: 12,4 Monate; Placeboarm: 6,4 Monate) und den hohen Anteilen an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines Rezidivs (Nivolumab: 42 %; Placebo: 69 %), ist davon auszugehen dass sich die Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen relevant voneinander unterscheiden. Aufgrund der geplanten Dauer der Nachbeobachtung von 90 Tagen nach letzter Gabe der Studienmedikation ist davon auszugehen, dass sich daraus für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls relevante Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen ergeben.

Folgetherapien

Tabelle 3 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 3: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Folgetherapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab N = 59	Placebo N = 52
Studie IMMUNED		
Gesamt	20 (33,9)	18 (54,5)
Operation	5 (8,5)	2 (6,1)
Bestrahlung	4 (6,8)	1 (3,0)
systemische Therapie	15 (25,4)	16 (48,5)
Chemotherapie	0 (0)	0 (0)
Immuntherapie	7 (11,9)	14 (42,4)
Anti-PD-1	4 (6,8)	8 (24,2)
Anti-CTLA-4	2 (3,4)	0 (0)
Anti-PD-1 + CTLA-4	1 (1,7)	5 (9,6)
IL-2	0 (0)	1 (1,9)
zielgerichtete Therapie	8 (13,6)	2 (6,1)
MEK-Inhibitor	1 (1,7)	0 (0)
BRAF/MEK-Kombination	7 (11,9)	2 (6,1)
BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf; CTLA-4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; IL-2: Interleukin-2; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

2.1.2 Ergebnisse

Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie IMMUNED Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs
IMMUNED	ja ^c	ja	nein ^d	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^f
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben; umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, lokales Rezidiv und Fernmetastasen-Rezidiv, Fernmetastasen-Rezidiv, zweites primäres Melanom und unbekannt</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad 3–4</p> <p>c. Zum Datenschnitt vom 02.07.2019 war keine Auswertung des Endpunkts geplant. Es liegen jedoch Angaben zu Todesfällen im Rahmen der Studienabbrüche vor.</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext.</p> <p>f. keine verwertbaren Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich; zur Begründung siehe Fließtext.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

- Gesamtüberleben: Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Angaben zu Todesfällen im Rahmen der Studienabbrüche herangezogen. Analysen für den Endpunkt waren zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nicht geplant, weshalb näherungsweise das relative Risikos dargestellt wird.
- Rezidive: Für den Endpunkt Rezidive wird der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv und zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs dargestellt.
- Endpunkte zu Nebenwirkungen: Aufgrund der stark unterschiedlichen medianen Ereigniszeiten im rezidivfreien Überleben und den hohen Anteilen an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines Rezidivs, ist davon auszugehen dass sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen relevant voneinander unterscheiden (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.1.1). In dieser Datensituation stellt das relative Risiko daher kein geeignetes Effektmaß dar. Der pU legt im Dossier für diese Endpunkte allerdings keine Ereigniszeitanalysen, sondern ausschließlich Auswertungen mit dem relativen Risiko als Effektmaß vor. Die vom pU dargestellten Analysen sind daher nicht verwertbar. Aus der Publikation zur Studie liegen ebenfalls keine Ereigniszeitanalysen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor [5].

- zusätzliche Aspekte zu immunvermittelten UEs: Der pU legt im Dossier keine Auswertungen für diesen Endpunkt vor. In der Publikation zur Studie [5] liegen Ergebnisse zu immunvermittelten UEs vor. Für diese bleibt allerdings unklar, ob sie sich auf alle erhobenen UEs beziehen, unabhängig davon, ob sie nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Folglich sind diese Auswertungen zu immunvermittelten UEs nicht verwertbar.
- zusätzliche Aspekte zu weiteren spezifischen UEs: Der pU legt im Dossier keine Auswertungen zu UEs nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) nach MedDRA vor. Aus der Publikation zur Studie [5] liegen ausschließlich Auswertungen nach SOC und PT für UEs vor, von denen nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers angenommen werden konnte, dass sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Diese Auswertungen sind für die Auswahl spezifischer UEs daher nicht verwertbar.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMMUNED als niedrig eingestuft. Für die eigenen Berechnungen des relativen Risikos zum Endpunkt Gesamtüberleben ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Grund hierfür sind die hohen Anteile an Patientinnen und Patienten, für die keine vollständigen Beobachtungen vorliegen (Nivolumab-Arm 15,3% vs. Placeboarm 17,3%). Für die Ergebnisse des Endpunkts Rezidive wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind nicht verwertbar, da in der vorliegenden Datensituation das relative Risiko als Effektmaß nicht geeignet ist. Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten erfolgt daher keine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Ergebnisse

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab gegenüber Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IV (mit Fernmetastasen) zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A.

Tabelle 5: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMMUNED					
Mortalität					
Gesamtüberleben ^a	59	8 (13,6)	52	7 (13,5)	1,01 [0,39; 2,59]; > 0,999 ^b
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^c	59	33 (55,9)	52	42 (80,8)	0,69 [0,53; 0,90]; 0,005 ^b
Lokales Rezidiv	59	7 (11,9)	52	13 (25,0)	-
Lokales Rezidiv und Fernmetastasen-Rezidiv	59	2 (3,4)	52	4 (7,7)	-
Fernmetastasen-Rezidiv	59	23 (39,0)	52	23 (44,2)	-
Zweites primäres Melanom	59	1 (1,7)	52	1 (1,9)	-
Unbekannt	59	0	52	1 (1,9)	-
rezidivfreies Überleben ^d	59	mediane Zeit bis zum Ereignis [in Monaten]: 12,4 [5,3; 33,3]	52	mediane Zeit bis zum Ereignis [in Monaten]: 6,4 [3,3; 9,6]	HR: 0,56 [0,35; 0,89]; 0,013 ^e
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	56	54 (96,4)	51	49 (96,1)	-
SUEs	56	19 (33,9)	51	15 (29,4)	- ^f
schwere UEs ^g	56	23 (41,1)	51	13 (25,5)	- ^f
Abbruch wegen UEs	56	7 (12,5)	51	2 (3,9)	- ^f
immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Daten ^h				
a. Es liegen keine Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben vor, sondern lediglich Angaben zu Todesfällen im Rahmen der Studienabbrüche.					
b. eigene Berechnung, KI asymptotisch, p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9])					
c. Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.					
d. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate					
e. HR, KI: unstratifiziertes Proportionales-Hazards-Model; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
f. Keine verwertbaren Daten vorhanden, da das RR in der vorliegenden Datensituation kein geeignetes Effektmaß darstellt. Zur detaillierten Begründung siehe Fließtext.					
g. operationalisiert als CTCAE-Grad 3–4					
h. Der pU legt im Dossier keine Auswertungen für diesen Endpunkt vor. In der Publikation zur Studie liegen Ergebnisse zu immunvermittelten UEs vor. Für diese bleibt allerdings unklar, ob sie sich auf alle erhobenen UEs beziehen, unabhängig davon, ob sie nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Mortalität***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Vor- oder Nachteil von Nivolumab gegenüber Placebo.

Morbidität***Rezidive***

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab gegenüber Placebo.

Nebenwirkungen

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Vor- oder Nachteil von Nivolumab gegenüber Placebo.

2.1.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht
- Grad der Metastasierung (M1a vs. M1b vs. M1c)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

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

Es liegen nur Subgruppenanalysen zum rezidivfreien Überleben vor. Aus diesen Analysen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

2.2 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus dem adjustierten indirekten Vergleich

Der pU hat im Dossier Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Studien CA209-238 und CA184-029 (nachfolgend als Studie 238 bzw. 029 bezeichnet) vorgelegt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

aus dem adjustierten indirekten Vergleich erfüllen jedoch nicht die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs ist dies durch ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen bei Vorliegen deutlich unterschiedlicher medianer Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen in beiden Studien begründet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist die Ergebnissicherheit aufgrund von konkurrierenden Ereignissen trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials eingeschränkt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige 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 (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs ^b					
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 ^c	n. e. 80 (21,2)	373	9,69 [4,21; 21,22] 200 (53,6)	0,28 [0,22; 0,36] ^d ; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Nivolumab vs. Placebo					
					1,10 [0,75; 1,60]; 0,633
Schwere UEs ^{b, f}					
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 ^c	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] ^d ; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Nivolumab vs. Placebo					
					0,93 [0,66; 1,29]; 0,646

Tabelle 6: Ergebnisse (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 (%)	
Abbruch wegen UEs ^b					
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 ^c	n. e. 22 (5,8)	373	17,97 [8,31; 28,78] 184 (49,3)	0,09 [0,05; 0,13] ^d ; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Nivolumab vs. Placebo					2,07 [1,19; 3,62]; 0,010
a. unstratifiziertes Cox-Modell, unstratifizierter Log-Rank Test					
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.					
c. Angabe zu den in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten auf Basis der Selektion gemäß IRT; Im Gegensatz dazu hat der pU für die vorangegangene Nutzenbewertung zur Studie 029 Auswertungen auf Basis der Selektion gemäß CRF vorgelegt [10]. Daraus ergibt sich ein geringer Anteil an randomisierten Patientinnen und Patienten (n = 11), die nicht in die Auswertung eingehen.					
d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung (pU legt den Vergleich Ipilimumab vs. Placebo vor)					
e. indirekter Vergleich nach Bucher [11]					
f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis					

2.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen sich folgende Vor- und Nachteile für Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

- In der Studie IMMUNED zeigt sich ein Vorteil beim Endpunkt Rezidive.
- Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich ein Nachteil beim Endpunkt Abbruch wegen UEs.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-39_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 13.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/667/#dossier>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Nivolumab (D-668) – Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 13.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-667/2021-08-09_Wortprotokoll_Nivolumab_D-668.pdf.
4. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1146: Nivolumab (Melanom, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/667/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. 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).
6. 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>.
7. 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>.
8. 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.

9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-53_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

11. 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)

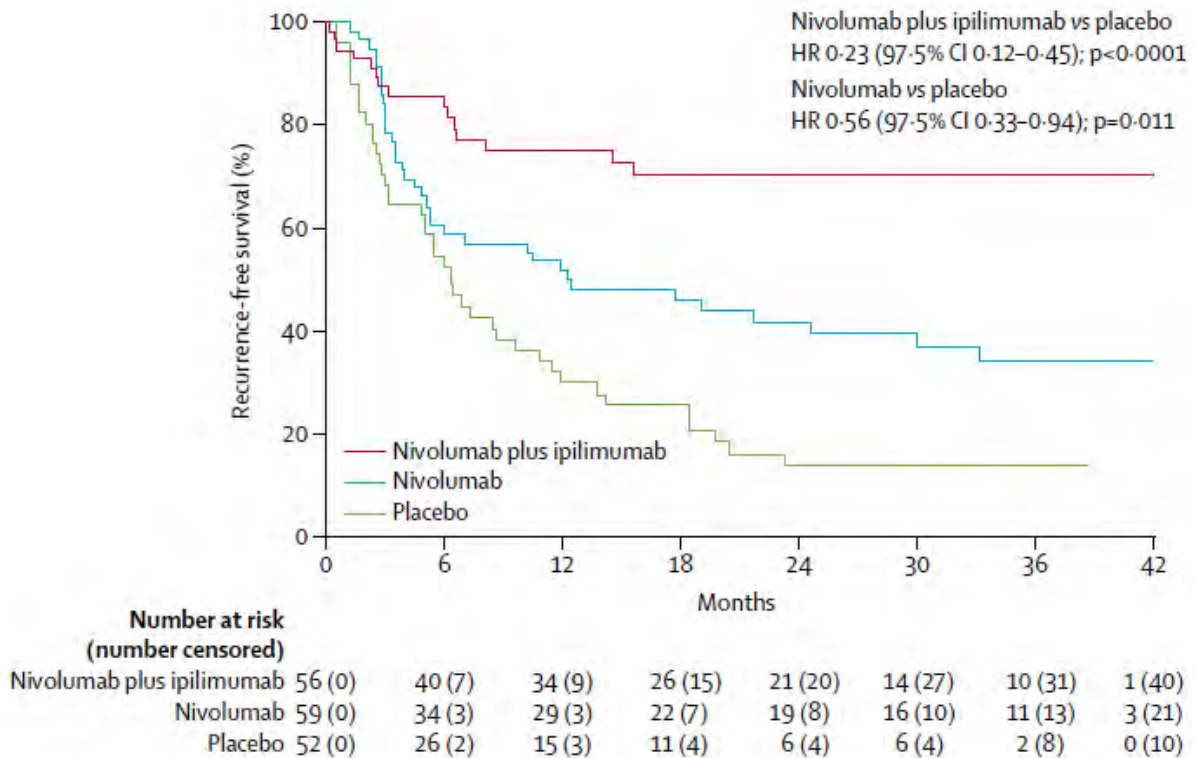
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben aus der Studie IMMUNED (Datenschnitt vom 02.07.2019)