

IQWiG-Berichte – Nr. 432

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

Dossierbewertung

Auftrag: A16-35
Version: 1.0
Stand: 12.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-35

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:

- Uwe Wollina, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Javid Ali
- Michaela Florina Kerekes
- Anke Schulz
- Ulrike Seay
- Corinna ten Thoren
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Nivolumab, Ipilimumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Nivolumab, Ipilimumab, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600- mutierten Tumor.....	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	13
2.4 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600- wildtyp Tumor.....	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	30
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	30
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	32
2.4.2.3 Ergebnisse.....	33
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	42
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	47
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	49
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	54
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	57
2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten	60
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	60
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	60

2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	60
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien	60
2.6	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	60
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	62
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 E, Abschnitt 3.1).....	62
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 E).....	63
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	63
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	65
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	67
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	67
2.7.2.3.2	Studienpool	69
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	70
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	71
2.7.2.4.3	Ergebnisse	73
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	77
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	78
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	78
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	78
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	78
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	79
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	79
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	79
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	80
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	80
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	80
3	Kosten der Therapie	81

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)	81
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	81
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	81
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	81
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	84
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)	84
3.2.1	Behandlungsdauer	85
3.2.2	Verbrauch	85
3.2.3	Kosten	85
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	86
3.2.5	Jahrestherapiekosten	86
3.2.6	Versorgungsanteile	86
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	86
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	87
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	87
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	88
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	89
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
5	Literatur	92
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben	96
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2)	98
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	3
Tabelle 3 Nivolumab + Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ..	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab.....	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab.....	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab.....	28
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	29
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab.....	31
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	32
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität; Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab.....	34
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität – Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	37
Tabelle 16: Ergebnisse (spezifische UE) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab.....	38
Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab.....	43

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab.....	50
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor	55
Tabelle 20: Nivolumab + Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	61
Tabelle 21: Fragestellungen und Vergleichstherapien des pU.....	64
Tabelle 22: Nivolumab + Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	87
Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	88
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	89
Tabelle 25: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	98
Tabelle 26: Häufige SUE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	100
Tabelle 27: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab.....	101
Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 4 % in mindestens einem Studienarm), – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab.....	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Design der Studie CA209-067	18
Abbildung 2: Design der Studie CA209-069	19
Abbildung 3: Vom pU identifizierter indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	77
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus CA209-067 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor) – Datenschnitt vom 10.11.2015	96
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus CA209-069 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor) – Datenschnitt vom 25.02.2016	97

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOR	Best objective Response (beste objektive Ansprechrate)
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf)
BRAF-V600-mut	BRAF-V600-mutiert
BRAF-V600-wt	BRAF-V600-wildtyp
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugte Nennung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.06.2016 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, 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 Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung 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 3 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.06.2016 übermittelt.

Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Ipilimumab
3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU weicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt für alle Patienten im Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem [nicht resezierbarem oder metastasiertem] Melanom) Ipilimumab als Vergleichstherapie und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus.

Darüber hinaus bearbeitet er jedoch zusätzlich die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung auf Basis der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnis Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten(mut) Tumor liegen keine Daten im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnis Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor***Studienpool und Studiencharakteristika***

Für die Nutzenbewertung liegen die beiden Studien CA209-067 und CA209-069 vor.

Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, Parallelgruppenstudien. Eingeschlossen wurden jeweils nicht vorbehandelte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-wildtyp(wt) oder BRAF-V600-mut Melanom (Stadium III oder IV). Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) aufweisen.

In der Studie CA209-067 wurden 314 Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 315 Patienten in den Ipilimumab-Arm randomisiert. Für die Nutzenbewertung relevant sind in dieser Fragestellung nur diejenigen Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Dies waren 213 Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 218 Patienten im Ipilimumab-Arm. Der pU legt Auswertungen der Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor vor. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat ab und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Studie CA209-069 wurden 95 Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 47 Patienten in den Ipilimumab-Arm randomisiert. Die für die Nutzenbewertung in dieser Fragestellung relevante Teilpopulation sind diejenigen Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor. Dies waren 72 Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 37 Patienten im Ipilimumab-Arm. Der pU legt Auswertungen der Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor vor. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat ab und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In den ersten 12 Wochen erhielten die Patienten beider Studien im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab i. v. alle 3 Wochen und zusätzlich 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Danach wurde Nivolumab mit 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung fortgesetzt.

Die Patienten im Ipilimumab-Arm beider Studien erhielten in den ersten 12 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht i. v. Ipilimumab alle 3 Wochen für 4 Dosen. Zusätzlich wurde Placebo für Nivolumab verabreicht. Nach der ersten Studienphase wurde Placebo für Nivolumab alle 2 Wochen fortgesetzt bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung.

Die primären Endpunkte der Studie CA209-067 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS) und der primäre Endpunkt in der Studie CA209-069 ist die objektive Ansprechrates (ORR).

Auswertung und Datenschnitte

Für die Studie CA209-067 erfolgte die geplante Analyse des PFS zum Datenbankschluss 17.02.2015, nachdem alle Patienten mindestens 9 Monate beobachtet wurden. Mit Ausnahme des Gesamtüberlebens beruhen die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse auf diesem Datenschnitt. Für das Gesamtüberleben liegen Ergebnisse zum Datenschnitt 10.11.2015 vor, nachdem alle Patienten mindestens 18 Monate beobachtet wurden. Für weitere Endpunkte liegen zu diesem Datenschnitt keine Daten vor.

Für die Studie CA209-069 erfolgte die geplante Analyse für die ORR mit Datenschnitt vom 04.09.2014, nachdem alle Patienten mindestens 6 Monate beobachtet wurden. Mit Ausnahme des Gesamtüberlebens beruhen die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse auf diesem Datenschnitt. Für das Gesamtüberleben liegen Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30.01.2015 (Mindestbeobachtungsdauer für alle Patienten 12 Monate) und zum Datenschnitt 25.02.2016 (Mindestbeobachtungsdauer für alle Patienten 24 Monate) vor. Für weitere Endpunkte liegen zu diesen späteren Datenschnitten keine Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die beiden Studien CA209-067 und CA209-069 als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte wird wegen potenziell informativer Zensierung und der nicht adäquaten Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4) und Abbruch wegen UE wird wegen potenziell informativer Zensierung ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Für die Endpunkte Augenerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Kolitis liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Das

Verzerrungspotenzial wird wegen der unterschiedlichen Anteile von Abbrechern und der unterschiedlichen Abbruchgründe als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Meta-Analyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

Morbidität

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor.

Für die Endpunkte **Fatigue**, **Schmerz**, **Dyspnoe**, **Schlaflosigkeit**, **Appetitminderung**, **Obstipation** und **Diarrhö** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt **Übelkeit** und **Erbrechen** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Nivolumab + Ipilimumab.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor.

Für die Endpunkte **Rollenfunktion**, **emotionale Funktion** und **soziale Funktion** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt **kognitive Funktion** zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab, somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** aus dem EORTC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Nivolumab + Ipilimumab.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Meta-Analyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich in der Meta-Analyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Für diesen Endpunkt liegt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils in den Studien CA209-067 und CA209-069 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Die Ergebnisse sind trotz bedeutsamer Heterogenität deutlich gleichgerichtet. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden.

Augenerkrankungen

Für den Endpunkt Augenerkrankungen liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Für den Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) und Kolitis (Abbruch wegen UE)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) und Kolitis (Abbruch wegen UE) liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab.

Ergebnis Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung von vorbehandelten Patienten liegen keine Daten im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab nicht belegt.

Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab. Die negativen Effekte haben insbesondere in der Kategorie Nebenwirkungen ein erhebliches Gewicht. Darüber hinaus bleibt das wahre Ausmaß der Nebenwirkungen unklar, da der pU ausschließlich Daten zu den frühen Datenschnitten (9 Monate für die Studie CA209-067; 6 Monate für die Studie CA209-069) vorlegt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben beruhen auf sehr viel späteren Datenschnitten (18 Monate für die Studie CA209-067; 24 Monate für die Studie CA209-069). Es ist nicht nachvollziehbar, dass die Ergebnisse für die Nebenwirkungen zu den späteren Datenschnitten nicht im Dossier des pU vorliegen, denn die Ereignisse wurden weiter erhoben. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen für Männer und Frauen getrennt beschrieben.

Für Männer ergibt sich auf Seite der positiven Effekte ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie in einer Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Den positiven Effekten stehen Hinweise auf und Anhaltspunkte für negative Effekte in den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die negativen Effekte haben ein unterschiedliches Ausmaß und gelten teilweise nur für einzelne Subgruppen. Allerdings zeigt sich für die gesamte Patientenpopulation ein höherer Schaden erheblichen Ausmaßes für SUE, dabei werden hohe Raten an SUE erreicht. Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens von erheblich auf beträchtlich. Darüber hinaus wird die Aussagesicherheit wegen der Unsicherheit durch die fehlenden Daten zu UE zu den Datenschnitten, die für die Effekte für das Gesamtüberleben herangezogen werden, von einem Beleg auf einen Hinweis herabgestuft. Zusammenfassend ergibt sich für Männer mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) nicht vorbehandeltem BRAF-V600-wt Melanom ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für Frauen zeigt sich auf Seite der positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie lediglich in einer Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demgegenüber stehen Hinweise auf und Anhaltspunkte für negative Effekte in den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Die negativen Effekte haben ein unterschiedliches Ausmaß (maximal erheblich) und gelten teilweise nur für einzelne Subgruppen. Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des möglichen Ausmaßes des Zusatznutzens von maximal erheblich auf maximal beträchtlich. Die Aussagesicherheit wird wegen der Unsicherheit durch die fehlenden Daten zu UE zu den Datenschnitten, die für die Effekte für das Gesamtüberleben herangezogen werden, von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft. Zusammenfassend ergibt sich für Frauen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) nicht vorbehandeltem BRAF-V600-wt Melanom ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch maximal beträchtlich sein kann.

Ergebnis Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab nicht belegt.

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

Tabelle 3 Nivolumab + Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt	
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Ipilimumab	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal beträchtlich)
3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Ipilimumab
3	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU weicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt für alle Patienten im Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem [nicht resezierbarem oder metastasiertem] Melanom) Ipilimumab als Vergleichstherapie und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus (siehe Abschnitt 2.7.1).

Darüber hinaus bearbeitet er jedoch zusätzlich die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung auf Basis der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 13.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 05.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 06.04.2016)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.04.2016)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 23.06.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.06.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche Studie identifiziert.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten(mut) Tumor liegen keine Daten im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei diesen Patienten im Vergleich zu Vemurafenib nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

2.4 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 13.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 05.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 06.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 23.06.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-067	ja	ja	nein
CA209-069	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-wildtyp Tumor besteht aus den Studien CA209-067 und CA209-069 und stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich, nicht vorherbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-067	RCT, doppelblind, parallel	nicht vorherbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem (BRAF-V600-mut oder BRAF-V600-wt) Melanom, Stadium III oder Stadium IV gemäß AJCC, ECOG-Status 0 oder 1	Nivolumab + Ipilimumab (N = 314) Ipilimumab (N = 315) Nivolumab (N = 316) ^b davon relevante Teilpopulation ^c : Nivolumab + Ipilimumab (N = 213) Ipilimumab (N = 218)	Screening: innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Behandlung: ▪ Nivolumab + Ipilimumab: 4 Dosen, danach Nivolumab bis zur Progression (bzw. nach der Progression solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte), oder bis zur Unverträglichkeit ▪ Ipilimumab: 4 Dosen (12 Wochen) Nachbeobachtung: bis zum Tod, oder Abbruch der Studienteilnahme (maximal bis zu 5 Jahre)	137 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 06/2013–laufend Datenschnitt 18 Monate für das Gesamtüberleben: 10.11.2015 Datenschnitt für andere Endpunkte: 31.12.2014 ^d	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-069	RCT, doppelblind, parallel	nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem (BRAF-V600-mut oder BRAF-V600-wt) Melanom, Stadium III oder Stadium IV gemäß AJCC, ECOG-PS 0 oder 1	Nivolumab + Ipilimumab (N = 95) Ipilimumab (N = 47) Davon relevante Teilpopulation ^c : Nivolumab + Ipilimumab (n = 72) Ipilimumab (n = 37)	Screening: innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Behandlung: ▪ Nivolumab + Ipilimumab: 4 Dosen, danach Nivolumab bis zur Progression (bzw. nach der Progression solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte), oder bis zur Unverträglichkeit ▪ Ipilimumab: 4 Dosen ^e (12 Wochen) Nachbeobachtung: bis zum Tod, oder Abbruch der Studienteilnahme (maximal bis zu 5 Jahre)	21 Zentren in Frankreich und USA 08/2013–laufend Datenschnitt 24 Monate für das Gesamtüberleben: 25.02.2016 Datenschnitt 12 Monate: 30.01.2015 Datenschnitt 6 Monate: 04.09.2014	primär: objektive Ansprechrates sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Dieser Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. c: Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Angabe zur Klassifizierung des Tumors wie bei der Randomisierung mit IVRS d: Datum der letzten Beobachtung, Datenbankschluss 17.02.2015 e: nach dokumentierter Progression oder Abbruch der Studienmedikation hatten die Patienten im Ipilimumab-Arm die Möglichkeit auf eine Nivolumab-Monotherapie zu wechseln AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IVRS: Interactive Voice Response System; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
CA209-067	Woche 1–12: Nivolumab 1 mg/kg KG i. v. + Ipilimumab 3 mg/kg KG i. v., alle 3 Wochen für 4 Dosen ab Woche 13: Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen keine Dosisänderung erlaubt für Nivolumab, Ipilimumab und Placebo	Ipilimumab 3 mg/kg KG i. v. + Nivolumab-Placebo i. v., alle 3 Wochen für 4 Dosen Placebo i. v., alle 2 Wochen	Vorbehandlung - keine Vorbehandlung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) - adjuvante oder neoadjuvante Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) musste mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein Begleitbehandlung - palliative Radiotherapie oder Operation, falls eine Progression aufgetreten war und die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus fortgesetzt wurde Nicht erlaubte Begleitbehandlung - Immunsuppressiva (außer zur Behandlung eines UE) - systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent (außer zur Behandlung eines UE); Kortikosteroide mit minimaler systemischer Absorption waren erlaubt - andere antineoplastische Therapie
CA209-069	Wochen 1–12: Nivolumab 1 mg/kg KG i. v. + Ipilimumab 3 mg/kg KG i. v., alle 3 Wochen für 4 Dosen ab Woche 13: Nivolumab 3 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen	Ipilimumab 3 mg/kg KG i. v. + Nivolumab-Placebo i. v., alle 3 Wochen für 4 Dosen Placebo i. v., alle 2 Wochen	Vorbehandlung - keine Vorbehandlung mit systemischer Therapie für nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom - adjuvante oder neoadjuvante Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) musste mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein Begleitbehandlung - palliative Radiotherapie oder Operation, falls eine Progression aufgetreten war und die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus fortgesetzt wurde Nicht erlaubte Begleitbehandlung - Immunsuppressiva (außer zur Behandlung eines UE) - systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent; Kortikosteroide mit minimaler systemischer Absorption waren erlaubt - andere antineoplastische Therapie
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie. Sie wurde in Australien / Neuseeland, Europa, Israel und Nordamerika durchgeführt. Eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-wildtyp(wt) oder BRAF-V600-mut Melanom (Stadium III oder IV). Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) aufweisen.

Die Patienten wurden nach Programmed-Death-Ligand(PDL)-1-Status, BRAF-Mutationsstatus und Metastasierungsgrad stratifiziert randomisiert. Es wurden 314 Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 315 Patienten in den Ipilimumab-Arm randomisiert. Für die Nutzenbewertung relevant sind nur diejenigen Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Dies waren 213 Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 218 Patienten im Ipilimumab-Arm. Der pU legt Auswertungen der Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor vor. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat ab und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Abbildung 1 zeigt das Design der Studie CA209-067.

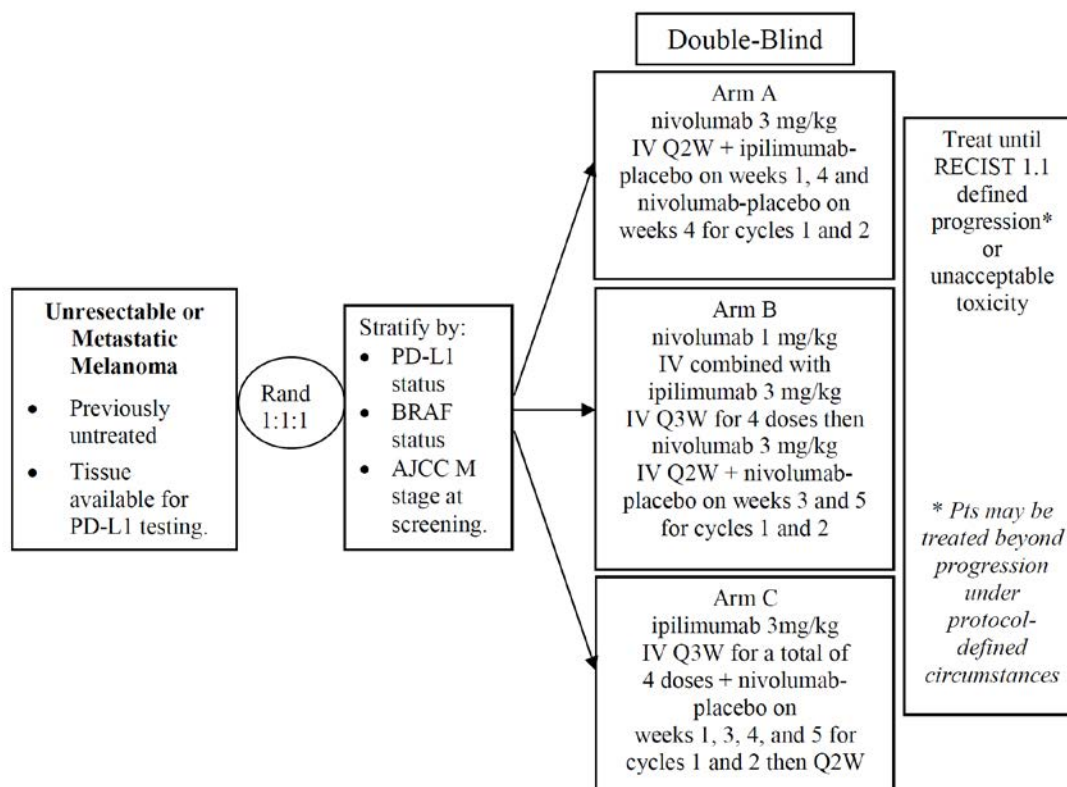


Abbildung 1: Design der Studie CA209-067

Die Studie CA209-069 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. Sie wurde in Frankreich und den USA durchgeführt. In die Studie wurden

nicht vorbehandelte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-wt oder BRAF-V600-mut Melanom (Stadium III oder IV) eingeschlossen. Die Patienten wurden nach BRAF-Mutationsstatus stratifiziert randomisiert.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, 95 Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 47 Patienten in den Ipilimumab-Arm. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation sind diejenigen Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor. Dies waren 72 Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 37 Patienten im Ipilimumab-Arm. Der pU legt Auswertungen der Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor vor. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat ab und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Abbildung 2 zeigt das Design der Studie CA209-069.

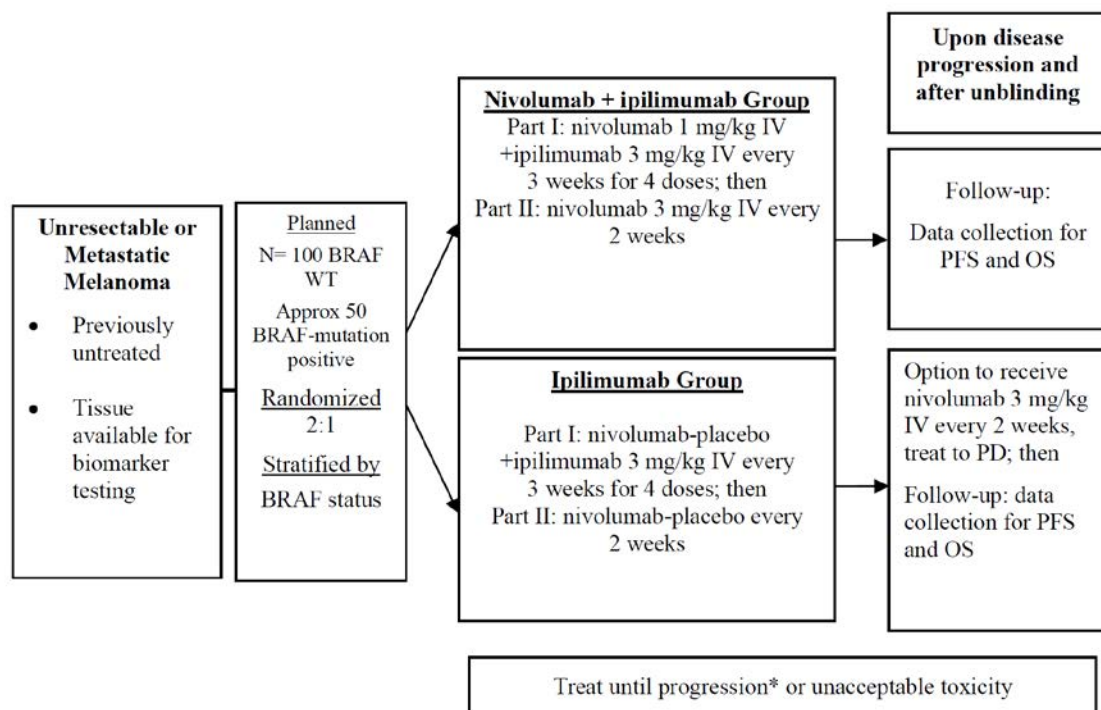


Abbildung 2: Design der Studie CA209-069

In den ersten 12 Wochen erhielten die Patienten beider Studien im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab i. v. alle 3 Wochen und zusätzlich 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Danach wurde Nivolumab mit 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung fortgesetzt. Dies entspricht den Anforderungen der Fachinformation [3].

Die Patienten im Ipilimumab-Arm beider Studien erhielten in den ersten 12 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht i. v. Ipilimumab alle 3 Wochen für 4 Dosen. Zusätzlich wurde Placebo für Nivolumab verabreicht. Die Anwendung von Ipilimumab entspricht den Anforderungen der

Fachinformation [4]. Nach der ersten Studienphase wurde Placebo für Nivolumab alle 2 Wochen fortgesetzt bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung.

In beiden Studien waren weder im Interventions- noch im Komparator-Arm Dosisänderungen erlaubt.

Die Patienten beider Studien konnten zusätzlich zur Studienmedikation Begleitbehandlungen erhalten. Verboten waren Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide und andere antineoplastische Therapien.

In beiden Studien wurde die randomisierte Studienbehandlung fortgeführt bis mindestens eines der folgenden Abbruchkriterien eintrat:

- Widerruf der Einwilligungserklärung der Patienten oder Wunsch des Patienten zum Abbruch der randomisierten Studienbehandlung,
- Sicherheitsbedenken (zum Beispiel nicht akzeptable Toxizität),
- Auftreten einer Progression, wobei die randomisierte Studienbehandlung auch über die Progression hinaus fortgesetzt werden konnte, sofern der Patient sie vertrug und nach Ansicht des Prüfarztes von ihr profitierte.

Beim Auftreten einer Progression und dem Ende der Studienbehandlung wurden in beiden Studien der Patient und der Prüfarzt entblindet.

In der Studie CA209-067 gab es in Bezug auf Folgetherapien nach dem Ende der randomisierten Behandlungsphase keine Einschränkungen. Ein Behandlungswechsel vom Ipilimumab-Arm in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm war nicht erlaubt. Im Nivolumab + Ipilimumab-Arm erhielten 17,8 % der Patienten eine systemische Folgetherapie nach Progression, im Ipilimumab-Arm waren es 49,1 % der Patienten. Keiner der Patienten der relevanten Teilpopulation aus dem Ipilimumab-Arm erhielt Nivolumab als systemische Folgetherapie.

In der Studie CA209-069 gab es in Bezug auf Folgetherapien nach dem Ende der randomisierten Behandlungsphase ebenfalls keine Einschränkung. Ein Behandlungswechsel vom Ipilimumab-Arm in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm war nicht erlaubt, allerdings konnten die Patienten aus dem Ipilimumab-Arm nach Krankheitsprogress auf eine Nivolumab Monotherapie wechseln. Zum 24-Monats-Datenschnitt vom 25.02.2016 erhielten 54 % der Patienten aus dem Ipilimumab-Arm eine Therapie mit Nivolumab.

Die primären Endpunkte in der Studie CA209-067 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS) und der primäre Endpunkt in der Studie CA209-069 ist die objektive Ansprechrates (ORR).

Auswertung und Datenschnitte

CA209-067

Für die Studie CA209-067 waren vom pU getrennte Analysenzeitpunkte für die beiden primären Endpunkte vorgesehen. Die Analyse des PFS sollte erfolgen, nachdem alle Patienten mindestens 9 Monate beobachtet wurden. Die primäre Analyse des PFS erfolgte zum Datenbankschluss 17.02.2015. Mit Ausnahme des Gesamtüberlebens beruhen die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse auf diesem Datenschnitt. Die Analyse des Gesamtüberlebens sollte ursprünglich erst erfolgen, nachdem alle Patienten mindestens 28 Monate beobachtet wurden. Ein für die Nutzenbewertung vorliegender früherer Datenschnitt vom 10.11.2015 stammt aus einer ungeplanten Interimsanalyse auf Anfrage der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Nivolumab + Ipilimumab. Zu diesem Zeitpunkt legt der pU Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor, nachdem alle Patienten mindestens 18 Monate beobachtet wurden. Für andere Endpunkte liegen zu diesem Datenschnitt keine Daten vor.

Der Zeitpunkt für die primär geplante Analyse des Gesamtüberlebens nach 28 Monaten ist noch nicht erreicht.

CA209-069

Die vorab geplante finale Analyse für die ORR mit Datenschnitt vom 04.09.2014 war geplant, nachdem alle Patienten mindestens 6 Monate beobachtet wurden. Zu diesem Zeitpunkt legt der pU auch Daten für alle anderen Endpunkte vor.

Zusätzlich legt der pU Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 30.01.2015 vor. Dieser stammt aus einem Addendum zum finalen Studienbericht. Zu diesem Zeitpunkt wurden alle Patienten mindestens 12 Monate beobachtet. Darüber hinaus legt der pU weitere Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum Datenschnitt 25.02.2016 vor, zu diesem Zeitpunkt wurden alle Patienten mindestens 24 Monate beobachtet. Diese beiden Datenschnitte waren im Protokoll nicht präspezifiziert.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	Endpunkt
CA209-067	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie ^a
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^b	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieende ^c 2. Nachbeobachtungsvisite: 70 bis 84 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite
EQ-5D VAS	1. und 2. Nachbeobachtungsvisite, danach 1 Jahr lang alle 3 Monate und weiter alle 6 Monate bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) ^d	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieende ^c 2. Nachbeobachtungsvisite: 70 bis 84 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite
Nebenwirkungen	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 70 bis 84 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite ^e
CA209-069	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie ^f
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^b	erhoben nur die ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn
EQ-5D VAS	erhoben nur die ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) ^d	erhoben nur die ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn
Nebenwirkungen	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 70 bis 84 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite ^e
a: Die Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben kann bis 5 Jahre nach der ersten Analyse des Überlebens erfolgen. Die Studie wird nach der finalen Analyse des Überlebens beendet. b: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 c: 30 ± 7 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder am Tag des Studienabbruchs ± 7 Tage, sofern dieser ≥ 37 Tage nach der letzten Dosis lag d: gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 e: Spätere Toxizitäten wurden auch über die 2. Nachbeobachtungsvisite hinaus dokumentiert. f: Die Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben kann bis 5 Jahre nach der finalen Analyse des primären Endpunkts erfolgen. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Die Studien CA209-067 und CA209-069 unterscheiden sich in der geplanten Dauer der Nachbeobachtung für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in einigen Punkten. In der Studie CA209-069 wurden Endpunkte aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D (VAS) nur innerhalb der ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn erhoben, wohingegen in Studie CA209-067 während der ganzen Studienbehandlung und auch nach der 1. Nachbeobachtungsvisite (ca. 30 Tage) weiter Daten erhoben wurden.

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

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

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab
CA209-067	N = 213	N = 218
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (14)	63 (12)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	33 / 67
Ethnie, n (%)		
weiß	211 (99,1)	208 (95,4)
andere	2 (0,9)	10 (4,6) ^a ^b
Metastasierung zu Studienbeginn, n (%)		
M0	7 (3,3)	11 (5,0)
M1a	22 (10,3)	23 (10,6)
M1b	57 (26,8)	52 (23,9)
M1c	127 (59,6)	132 (60,6)
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)		
< 3	k. A.	k. A.
≥ 3	k. A.	k. A.
PD-L1-Status mit Grenzwert ≥ 5 % ^c , n (%)		
positiv	44 (20,7)	44 (20,2) ^d
negativ / nicht quantifizierbar	169 (79,3 ^a)	174 (79,8 ^a)
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn, n (%)		
≤ ULN	130 (61,0)	130 (59,6)
> ULN	82 (38,5)	83 (38,1)
nicht berichtet	1 (0,5)	5 (2,3)
Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, n (%)		
ja	9 (4,2)	10 (4,6)
nein	204 (95,8)	208 (95,4)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	151 (70,9)	150 (68,8)
1	61 (28,6)	68 (31,2)
2	0 (0)	0 (0)
nicht berichtet	1 (0,5)	0 (0)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)		
III	10 (4,7)	15 (6,9)
IV	203 (95,3)	203 (93,1)

(Fortsetzung)

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

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab
CA209-067	N = 213	N = 218
9-Monats-Datenschnitt		
Studienabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.
18-Monats-Datenschnitt		
Studienabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.
CA209-069	N = 72	N = 37
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (10)	67 (9)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	38 / 62
Ethnie, n (%)		
weiß	69 (95,8)	37 (100)
andere	3 (4,2 ^a)	0 (0)
Metastasierung zu Studienbeginn, n (%)		
M0	6 (8,3)	5 (13,5)
M1a	9 (12,5)	7 (18,9)
M1b	22 (30,6)	8 (21,6)
M1c	34 (47,2)	16 (43,2)
nicht berichtete	1 (1,4)	1 (2,7)
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)		
< 3	48 (66,7) ^a	28 (75,7) ^a
≥ 3	24 (33,3) ^a	9 (24,3) ^a
PD-L1-Status mit Grenzwert ≥ 5 % ^c , n (%)		
positiv	19 (26,4)	8 (21,6)
negativ / nicht quantifizierbar	53 (73,6) ^a	29 (78,4) ^a
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median [Min; Max]	1,71 [0,1; 23,5]	1,40 [0,1; 20,4]
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn, n (%)		
≤ ULN	57 (79,2)	30 (81,1)
> ULN	15 (20,8)	7 (18,9)
nicht berichtet		
Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, n (%)		
ja	4 (5,6)	0 (0)
nein	67 (93,1)	37 (100)
nicht berichtet	1 (1,4)	0 (0)

(Fortsetzung)

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

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab
CA209-069	N = 72	N = 37
ECOG Performance Status, n (%)		
0	62 (86,1)	30 (81,1)
1	9 (12,5)	7 (18,9)
2	1 (1,4)	0 (0)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)		
III	8 (11,1)	8 (21,6)
IV	64 (88,9)	29 (78,4)
6-Monats-Datenschnitt:		
Studienabbrecher, n (%)	13 (18,3 ^e)	13 (35,1)
Therapieabbrecher, n (%)	54 (76,1 ^e)	20 (54,1)
12-Monats-Datenschnitt:		
Studienabbrecher, n (%)	15 (21,1 ^e)	16 (43,2)
Therapieabbrecher, n (%)	57 (80,3 ^e)	25 (67,6)
24-Monats-Datenschnitt:		
Studienabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.
a: eigene Berechnung b: enthält eine Person mit nicht berichteter Ethnie c: Anteil PD-L1-positiver Zellen d: Unstimmigkeiten mit den Angaben im Dossier [5] zu Nivolumab-Monotherapie: dort wurde für 92 (42,8 %) der Patienten im Ipilimumab-Arm (BRAF-V600-wt) ein positiver PD-L1-Status angegeben. In der Gesamtpopulation (Angaben in M5) wird der Anteil in den Nivolumab + Ipilimumab bzw. Ipilimumab Armen jeweils ebenfalls mit > 40 % angegeben. e: Prozentwert basiert auf der Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten: N = 71 AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: oberer Normalwert; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika beider Studien sind weitgehend vergleichbar. In der Studie CA209-067 war der Anteil der Patienten mit Metastasierung zu Studienbeginn im Stadium M1c mit ca. 60 % etwas höher als in der in der Studie CA209-69 mit ca. 45 %. In beiden Studien hatten die meisten Patienten einen ECOG-PS von 0 und die weitaus meisten Patienten befanden sich im Stadium IV der Erkrankung.

Zur Anzahl der Studien- und Therapieabbrecher liegen für die relevante Teilpopulation der Studie CA209-067 keine Angaben vor. In der Studie CA209-069 ist die Anzahl der Studienabbrecher zum 6- und 12-Monats-Datenschnitt im Nivolumab + Ipilimumab-Arm jeweils niedriger als im Ipilimumab-Arm. Die Anzahl der Therapieabbrecher ist dagegen im Nivolumab + Ipilimumab-Arm jeweils höher als im Ipilimumab-Arm.

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

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

Studie	Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab
Datenschnitt		
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CA209-067	N = 212	N = 215
Datenschnitt 17.02.2015 (9 Monate ^a)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	2,8 [< 0,1; 18,8]	3,3 [< 0,1; 18,6]
Mittelwert (SD)	5,7 (5,4)	5,2 (4,6)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	12,4 [< 0,1; 18,8]	12,2 [0,3; 18,6]
Mittelwert (SD)	11,0 (4,5)	10,6 (4,5)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
Datenschnitt 10.11.2015 (18 Monate ^a)		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
CA209-069	N = 71	N = 37
Datenschnitt 04.09.2014 (6 Monate ^a)		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A. ^b	k. A. ^b
Beobachtungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Datenschnitt 30.01.2015 (12 Monate ^a)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	2,1 [< 0,1; 10,2]	2,8 [0,7; 8,8]
Mittelwert (SD)	3,5 (3,0)	3,7 (2,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	7,6 [0,2; 10,2]	6,9 [1,3; 10,1]
Mittelwert (SD)	6,9 (2,3)	6,6 (2,2)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
Datenschnitt 25.02.2016 (24 Monate ^a)		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
a: Mindestbeobachtungsdauer für alle Patienten		
b: Mediane Zeit (Monate) bis zum Therapieabbruch und 95 %-KI geschätzt aus Kaplan-Meier-Kurve: 2,14 [2,07; 3,71] vs. 2,76 [2,07; 4,86]		
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);		
BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl behandelter Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

In der Studie CA209-067 ist die mediane Behandlungsdauer im Ipilimumab-Arm mit 3,3 Monaten etwas länger als im Nivolumab + Ipilimumab-Arm (2,8 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtleben beträgt zum Datenschnitt 17.02.2015 (9 Monate Mindestbeobachtung für alle Patienten) in beiden Studienarmen ca. 12 Monate.

In der Studie CA209-069 ist die mediane Behandlungsdauer im Ipilimumab-Arm mit 2,8 Monaten ebenfalls etwas länger als im Nivolumab + Ipilimumab-Arm (2,1 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt zum Datenschnitt 30.01.2015 (12 Monate Mindestbeobachtung für alle Patienten) in beiden Studienarmen ca. 7 Monate und ist damit deutlich kürzer als in der Studie CA209-067 (ca. 12 Monate nach 9 Monaten Mindestbeobachtung für alle Patienten).

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-067	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
CA209-069	ja	ja	ja ^b	ja ^b	ja	ja	niedrig
a: nach Progression und Therapieabbruch wurden im Nivolumab + Ipilimumab-Arm ca. 20 % und im Ipilimumab-Arm ca. 30 % der Patienten entblindet b: nach Progression und Therapieabbruch wurden im Nivolumab + Ipilimumab-Arm ca. 30 % und im Ipilimumab-Arm ca. 60 % der Patienten entblindet BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand gemessen mit der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)
 - Abbruch wegen UE
 - Augenerkrankungen (System organ class [SOC])
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ([SOC]); schwere UE [CTCAE Grad 3–4])
 - Kolitis (Preferred Term [PT], Abbruch wegen UE)

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

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

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

Studie	Endpunkte									
	Datenschnitt	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC) ^b	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 4)	Augenerkrankungen	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (CTCAE Grad 3–4)
CA209-067										
17.02.2015 (9 Monate)	nein	ja ^c	ja ^c	ja ^c	ja	ja	ja	nein	nein	nein
10.11.2015 (18 Monate)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
CA209-069										
04.09.2014 (6 Monate)	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja
30.01.2015 (12 Monate)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
25.02.2016 (24 Monate)	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 b: gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 c: verwertbare Daten bis zum Zeitpunkt 67 Wochen d: Der Anteil der ausgewerteten Patienten lag zu allen Zeitpunkten unter 70 %. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus										

Aus Tabelle 12 wird deutlich, dass der pU jeweils nur für die ersten Datenschnitte der beiden Studien CA209-067 und CA209-069 Auswertungen aller patientenrelevanten Endpunkte (mit Ausnahme des Gesamtüberlebens für die Studie CA209-067) vorlegt. Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, wurden nach dem ersten Datenschnitt in der Studie CA209-067 für alle patientenrelevanten Endpunkte kontinuierlich weiter Daten erhoben, in der Studie CA209-069 wurden neben der Mortalität die Nebenwirkungen weiter erhoben. Es ist deswegen nicht

nachvollziehbar, dass im Dossier des pU für die späteren Datenschnitte der Studien jeweils nur Auswertungen des Gesamtüberlebens und keine Auswertungen der übrigen patientenrelevanten Endpunkte vorliegen. Diese Daten sind jedoch für eine vollständige Nutzenbewertung erforderlich.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

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

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik(EORTC) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität(EORTC) ^b	SUE ^c	Abbruch wegen UE ^c	Schwere UE (CTCAE Grad 3–4) ^c	Augenerkrankungen ^d	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (CTCAE Grad 3–4) ^d	Kolitis (Abbruch wegen UE) ^d
CA209-067 ^e	N	N	H ^{f, g}	H ^f	H ^{f, g}	H ^g	H ^g	H ^g	– ^h	– ^h	– ^h
CA209-069 ⁱ	N	N	– ^j	– ^j	– ^j	H ^g	H ^g	H ^g	H ^k	H ^k	H ^k

a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0
b: gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0
c: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung. 100 Tage Nachbeobachtung (Abbruch wegen UE: 30 Tage Nachbeobachtung).
d: 30 Tage Nachbeobachtung in Studie CA209-069.
e: Datenschnitt für Gesamtüberleben vom 10.11.2015. Für alle anderen Endpunkte vom 17.02.2015.
f: keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
g: potenziell informative Zensierung
h: keine verwertbaren Daten vorhanden, Angaben nur für die gesamte Studienpopulation
i: Datenschnitt für Gesamtüberleben vom 25.02.2016. Für alle anderen Endpunkte vom 04.09.2014.
j: keine verwertbaren Daten vorhanden, keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
k: unterschiedliche Anteile von Abbrechern und unterschiedliche Abbruchgründe
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);
BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; ITT: Intention to treat; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte wird wegen potenziell informativer Zensierung und der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE wird wegen potenziell informativer Zensierung ebenfalls als hoch eingeschätzt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als niedrig einschätzt.

Für die spezifischen UE (Augenerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Kolitis) liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Das Verzerrungspotenzial wird wegen der unterschiedlichen Anteile von Abbrechern und der unterschiedlichen Abbruchgründe als hoch eingeschätzt. Diese Endpunkte stellt der pU in seinem Modul 4 E nicht dar und macht deswegen keine Angaben zum Verzerrungspotenzial (für weitere Erläuterungen zum Verzerrungspotenzial siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) BRAF-V600-wt Tumor zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben sind in Anhang A und die Tabellen mit den Übersichten der häufigsten UE (nur für die Studie CA209-069 lagen Angaben für die relevante Teilpopulation vor) sind in Anhang B dargestellt.

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

Endpunktkategorie	Nivolumab + Ipilimumab		Ipilimumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
CA209-067					
10.11.2015 (18-Monate-DS)	213	n. e. [n. e.; n. e.] 81 (38,0)	218	18,6 [15,08; n. e.] 117 (53,7)	0,65 [0,49; 0,86]; 0,003
CA209-069					
25.02.2016 (24-Monate-DS)	72	n. e. [n. e.; n. e.] 23 (31,9)	37	24,8 [10,3; n. e.] 18 (48,6)	0,58 [0,31; 1,08] 0,084
Gesamt ^a					0,64 [0,49; 0,82]; < 0,001
Ergänzende Darstellung: weitere Datenschnitte Studie 069					
04.09.2014 (6-Monate-DS)	72	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (18,1)	37	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (29,7)	0,60 [0,27; 1,35] 0,213
30.01.2015 (12-Monate-DS)	72	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (20,8)	37	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (37,8)	0,54 [0,26; 1,11] 0,090
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung) ^b					
CA209-067 ^c					
Fatigue	213	1,9 [1,4; 2,6] 132 (62,0)	218	2,3 [1,4; 2,5] 143 (65,6)	0,94 [0,74; 1,20] 0,631
Übelkeit und Erbrechen	213	9,1 [4,2; n. e.] 89 (41,8)	218	n. e. [6,8; n. e.] 79 (36,2)	1,14 [0,84; 1,54] 0,403
Schmerz	213	5,4 [2,9; 6,9] 107 (50,2)	218	3,5 [2,4; 4,5] 119 (54,6)	0,80 [0,62; 1,04] 0,102
Dyspnoe	213	13,2 [5,4; n. e.] 85 (39,9)	218	n. e. [5,7; n. e.] 79 (36,2)	1,08 [0,80; 1,47] 0,602
Schlaflosigkeit	213	6,3 [3,7; n. e.] 90 (42,3)	218	12,0 [5,0; n. e.] 83 (38,1)	1,08 [0,80; 1,45] 0,620
Appetitminderung	213	5,4 [3,3; 10,4] 103 (48,4)	218	9,2 [4,9; n. e.] 89 (40,8)	1,27 [0,95; 1,68] 0,104
Obstipation	213	n. e. [11,5; n. e.] 67 (31,5)	218	18,5 [8,7; 18,5] 70 (32,1)	0,90 [0,64; 1,26] 0,528

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie	Nivolumab + Ipilimumab		Ipilimumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Studie					
Diarrhoe	213	n. e. [6,9; n. e.] 73 (34,3)	218	15,9 [8,9; n. e.] 73 (33,5)	0,94 [0,68; 1,30] 0,697
CA209-069	keine verwertbaren Daten ^d				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung ^e					
CA209-067 ^c					
körperliche Funktion	213	5,1 [3,9; 6,9] 104 (48,8)	218	4,5 [2,7; 7,6] 110 (50,5)	0,93 [0,71; 1,21] 0,576
Rollenfunktion	213	2,8 [2,3; 3,9] 122 (57,3)	218	3,5 [2,4; 4,5] 124 (56,9)	0,98 [0,76; 1,26] 0,877
emotionale Funktion	213	n. e. [13,2; n. e.] 67 (31,5)	218	n. e. [10,8; n. e.] 69 (31,7)	0,98 [0,70; 1,38] 0,907
kognitive Funktion	213	5,5 [4,2; 8,4] 104 (48,8)	218	15,9 [6,8; n. e.] 81 (37,2)	1,35 [1,01; 1,80] 0,045
soziale Funktion	213	3,5 [2,4; 5,1] 114 (53,5)	218	4,3 [3,1; 7,6] 107 (49,1)	1,14 [0,88; 1,48] 0,332
globaler Gesundheitsstatus	213	3,5 [2,6; 4,7] 113 (53,1)	218	4,2 [3,1; 5,7] 111 (50,9)	1,22 [0,94; 1,59] 0,141
CA209-069	keine verwertbaren Daten ^d				
Nebenwirkungen ^f					
UE (ergänzend dargestellt)					
CA209-067 ^g	212	0,25 [0,20; 0,30] 210 (99,1)	215	0,36 [0,30; 0,46] 213 (99,1)	–
CA209-069 ^h	71	0,20 [0,10; 0,30] 71 (100)	37	0,26 [0,07; 0,43] 36 (97,3)	–
SUE					
CA209-067 ^g	212	2,10 [1,74; 2,60] 153 (72,2)	215	5,95 [4,50; 12,65] 111 (51,6)	1,82 [1,42; 2,33] < 0,001
CA209-069 ^h	71	2,60 [1,71; 4,37] 47 (66,2)	37	7,62 [2,86; n. e.] 19 (51,4)	1,58 [0,93; 2,70] 0,088
Gesamt ⁱ	1,77 [1,42; 2,22]; < 0,001				

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie	Nivolumab + Ipilimumab		Ipilimumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4) ^j					
CA209-067 ^g	212	2,00 [1,64; 2,53] 158 (74,5)	215	4,30 [2,79; 6,18] 127 (59,1)	1,60 [1,27; 2,02] < 0,001
CA209-069 ^h	71	1,94 [1,41; 2,76] 56 (78,9)	37	4,37 [2,60; 9,43] 21 (56,8)	2,15 [1,29; 3,59] 0,003
Gesamt ⁱ					1,69 [1,35; 2,12]; < 0,001
Abbruch wegen UE					
CA209-067 ^g	212	15,18 [7,06; n. e.] 85 (40,1)	215	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (16,7)	2,71 [1,83; 4,00] < 0,001
CA209-069 ^h	71	4,57 [2,83; n. e.] 32 (45,1)	37	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,1)	6,59 [2,02; 21,54] < 0,001
Gesamt ⁱ					Heterogenität: $I^2 = 48,8 \%$; $p = 0,162$
a: berechnet aus Meta-Analyse von dem 18-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und dem 24-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-069					
b: Gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wird als Verschlechterung angesehen.					
c: Letzter verwerteter Zeitpunkt für die Studie CA209-067 war Woche 67. Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn wurden an Tag 1 zensiert. Somit wurden faktisch 182 von 213 (85,4 %) Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 179 von 218 (82,1 %) Patienten im Ipilimumab-Arm ausgewertet.					
d: Der Anteil der ausgewerteten Patienten lag zu allen Zeitpunkten unter 70 %.					
e: Gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wird als Verschlechterung angesehen.					
f: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende), ohne Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung					
g: UE zum Datenschnitt 17.02.2015 (9-Monats-Datenschnitt)					
h: UE zum Datenschnitt 04.09.2014 (6-Monats-Datenschnitt)					
i: berechnet aus Meta-Analyse					
j: Patienten mit höchstem UE Schweregrad 5, die zuvor ein UE mit Grad 3 oder 4 hatten, werden auch mitgezählt.					
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

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

Endpunktkategorie	Nivolumab + Ipilimumab			Ipilimumab			Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab
Endpunkt							
Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
CA209-067 ^d	182	73,1 (19,5)	-6,5 (1,4)	178	75,4 (18,8)	-5,6 (1,4)	-0,9 [-3,7; 1,9]; 0,532
CA209-069	keine verwertbaren Daten ^e						
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: MMRM-Auswertung der ITT-Population c: Eine positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung. d: Letzter verwerteter Zeitpunkt für die Studie CA209-067 war Woche 67. e: Der Anteil der ausgewerteten Patienten lag zu allen Zeitpunkten unter 70 %.							
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Tabelle 16: Ergebnisse (spezifische UE) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nivolumab + Ipilimumab		Ipilimumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen^a					
Augenerkrankungen					
CA209-067		k. A		k. A	k. A
CA209-069	71	17 (23,9)	37	2 (5,4)	4,43 [1,08; 18,15] ^b ; 0,017 ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (CTCAE Grad 3–4)					
CA209-067		k. A		k. A	k. A
CA209-069	71	8 (11,3)	37	0 (0)	– ^d ; 0,040 ^c
Kolitis (Abbruch wegen UE)					
CA209-067		k. A		k. A	k. A
CA209-069	71	12 (16,9)	37	1 (2,7)	– ^d ; 0,032 ^c
a: Angaben für die Studie CA209-069 mit 30 Tage Nachbeobachtung nach Therapieabbruch, zum 6-Monats-Datenschnitt					
b: eigene Berechnung					
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])					
d: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar					
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);					
BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Aus den Ergebnissen der beiden Studien CA209-067 und CA209-069 kann maximal ein Beleg für einen Zusatznutzens abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.4.2.2 und 2.7.2.8).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie CA209-069 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie CA209-067 und für die Meta-Analyse der beiden Studien zeigt sich dagegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Für Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtmortalität ableitet und die Effektmodifikation durch das Geschlecht nicht berücksichtigt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC)

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor.

Für die Endpunkte **Fatigue**, **Schmerz**, **Dyspnoe**, **Schlaflosigkeit**, **Appetitminderung**, **Obstipation** und **Diarrhö** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt **Übelkeit** und **Erbrechen** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierung zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Nivolumab + Ipilimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der nur für den Endpunkt Schmerz einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet. Die Effektmodifikation für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen berücksichtigt er nicht.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor.

Für die Endpunkte **Rollenfunktion**, **emotionale Funktion** und **soziale Funktion** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt **kognitive Funktion** zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab, somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** aus dem EORTC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Nivolumab + Ipilimumab.

Die Ergebnisse weichen von denen des pU ab, der für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität weder einen Zusatznutzen noch einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab sieht.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE werden Auswertungen unter Ausschluss von Progressionsereignissen herangezogen. Die Nach-

beobachtung erfolgte für die Nebenwirkungen für 100 Tage, für den Endpunkt Abbruch wegen UE für 30 Tage (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Studie CA209-069 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie CA209-067 und für die Meta-Analyse der beiden Studien zeigt sich dagegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen höheren Schaden ableitet.

Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich sowohl jeweils in den Studien CA209-067 und CA209-067 als auch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Für diesen Endpunkt liegt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen höheren Schaden ableitet. Die Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn berücksichtigt er nicht.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils in den Studien CA209-067 und CA209-069 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Die Ergebnisse sind trotz bedeutsamer Heterogenität deutlich gleichgerichtet. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen höheren Schaden ableitet.

Augenerkrankungen

Für den Endpunkt Augenerkrankungen liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Für den Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist (siehe Abschnitt 2.4.3.1).

Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) und Kolitis (Abbruch wegen UE)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) und Kolitis (Abbruch wegen UE) liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Für die Endpunkte zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab.

Der pU zieht diese Endpunkte in seiner Bewertung nicht heran.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Metastasierungsgrad zu Studienbeginn (M0 / M1a / M1b versus M1c)
- Altersgruppe II (< 65 Jahre / $\geq$ 65 Jahre bis < 75 Jahre / $\geq$ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie I (weiß vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Hirnmetastasen (ja vs. nein)
- Serumspiegel der LDH I ($\leq$ Upper Limit of Normal (ULN) vs. $\geq$ ULN)
- PD-L1-Status II (< 5 % vs. $>$ 5 %)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren in den Studien CA209-067 und CA209-069 prädefiniert.

Es werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $< 0,05$. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Weiterhin werden Subgruppen nicht dargestellt, wenn weder in der Gesamtpopulation noch in einer der Subgruppen statistisch signifikante und relevante Ergebnisse vorliegen.

Tabelle 17 fassen die Subgruppenergebnisse von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab		Ipilimumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Geschlecht						
CA209-067						
männlich	143	n. e. [n. e.; n. e.] 49 (34,3)	145	18,5 [12,8; n. e.] 79 (54,5)	0,55 [0,38; 0,78]	< 0,001
weiblich	70	n. e. [10,7; n. e.] 32 (45,7)	73	20,2 [14,1; n. e.] 38 (52,1)	0,91 [0,57; 1,46]	0,692
CA209-069						
männlich	48	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (27,1)	23	n. e. [5,4; n. e.] 11 (47,8)	0,54 [0,24; 1,21]	0,130
weiblich	24	n. e. [17,0; n. e.] 10 (41,7)	14	24,8 [5,1; n. e.] 7 (50,0)	0,65 [0,25; 1,72]	0,387
Gesamt					Interaktion:	0,106
männlich					0,55 [0,39; 0,76]	< 0,001
weiblich					0,85 [0,56; 1,30]	0,461
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung) ^a						
Übelkeit und Erbrechen						
Metastasierung zu Studienbeginn						
CA209-067						
M0 / M1a / M1b	87	5,6 [2,8; n. e.] 43 (49,4)	89	n. e. [n. e.; n. e.] 25 (28,1)	1,97 [1,20; 3,23]	0,007
M1c	126	n. e. [3,7; n. e.] 46 (36,5)	129	7,1 [3,1; n. e.] 54 (41,9)	0,78 [0,52; 1,16]	0,213

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab		Ipilimumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung ^b						
körperliche Funktion						
Metastasierung zu Studienbeginn						
CA209-067					Interaktion:	0,016
M0 / M1a / M1b	87	4,5 [2,7; 6,3] 47 (54,0)	89	8,9 [3,8; n. e.] 40 (44,9)	1,42 [0,93; 2,18]	0,106
M1c	126	5,6 [3,9; n. e.] 57 (45,2)	129	2,6 [2,4; 4,9] 70 (54,3)	0,70 [0,49; 0,99]	0,046
globaler Gesundheitsstatus						
Metastasierung zu Studienbeginn						
CA209-067					Interaktion:	0,054
M0 / M1a / M1b	87	2,6 [2,0; 3,6] 53 (60,9)	89	4,6 [2,9; 8,7] 46 (51,7)	1,73 [1,15; 2,58]	0,008
M1c	126	5,3 [2,8; 9,6] 60 (47,6)	129	3,8 [2,4; 5,8] 65 (50,4)	0,96 [0,67; 1,36]	0,813

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab		Ipilimumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Nebenwirkungen						
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)						
Metastasierung zu Studienbeginn						
CA209-067						
M0 / M1a / M1b	86	1,9 [1,5; 2,5] 69 (80,2)	86	12,7 [3,4; n. e.] 42 (48,8)	2,29 [1,55; 3,37]	< 0,001
M1c	126	2,1 [1,6; 2,8] 89 (70,6)	129	2,9 [2,2; 5,2] 85 (65,9)	1,27 [0,94; 1,71]	0,122
CA209-069						
M0 / M1a / M1b	36	1,7 [0,8; 5,2] 27 (75,0)	20	8,5 [2,6; 9,4] 10 (50,0)	2,49 [1,17; 5,32]	0,015
M1c	34	2,2 [1,5; 2,8] 28 (82,4)	16	3,9 [1,3; n. e.] 10 (62,5)	1,94 [0,93; 4,04]	0,073
Gesamt					Interaktion:	0,025
M0 / M1a / M1b					2,33 [1,65; 3,29]	< 0,001
M1c					1,37 [1,00; 1,87]	0,052
a: Gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wird als Verschlechterung angesehen. b: Gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wird als Verschlechterung angesehen. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Studien CA209-067 und CA209-069 gemeinsam ein Hinweis (Interaktionstest: $p = 0,106$) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Frauen zeigt sich in beiden Studien ein numerischer Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab, jedoch zeigt sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Gesamtpopulationen der beiden Studien ist das Ergebnis statistisch signifikant. Da nur ein Hinweis auf und kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, ist der Zusatznutzen für Nivolumab + Ipilimumab bei Frauen nicht grundsätzlich infrage zu stellen, jedoch mit größerer Unsicherheit behaftet. Deswegen wird die Aussagesicherheit von Beleg auf Hinweis herabgestuft. In der vorliegenden Datensituation kann das Ausmaß des Zusatznutzens für Frauen weder anhand des Gesamtschätzers der Studie noch anhand des Effektschätzers der Subgruppe bestimmt werden. Somit ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab. Für Männer zeigt sich in der Studie CA209-069 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie CA209-067 und in der Meta-Analyse der beiden Studien zeigt sich dagegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab für den Endpunkt Gesamtüberleben. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht in seiner Bewertung nicht heranzieht.

Morbidität

Symptomatik (EORTC)

Für den Endpunkt **Übelkeit und Erbrechen** zeigt sich für die Studie CA209-067 ein Beleg ($p = 0,004$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn.

Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn in seiner Bewertung nicht heranzieht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC)

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** zeigt sich ein Beleg ($p = 0,016$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn.

Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitszustand** zeigt sich ein Hinweis ($p = 0,054$) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn.

Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für von Nivolumab + Ipilimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn in seiner Bewertung nicht heranzieht.

Nebenwirkungen

schwere UE (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4 zeigt sich für die Studien CA209-067 und CA209-069 gemeinsam ein Beleg ($p = 0,025$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn.

Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich jeweils in den beiden Studien CA209-067 und CA209-069 und in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn in seiner Bewertung nicht heranzieht.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor) auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in den Abschnitten 2.4.2.3 und 2.4.2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab folgende Bewertung:

- einen Beleg für einen Zusatznutzen für Männer für den Endpunkt Gesamtüberleben
- ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Frauen für den Endpunkt Gesamtüberleben
- einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen für Patienten mit Metastasierungsgrad zu Studienbeginn M0 / M1a / M1b
- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt körperliche Funktion für Patienten mit Metastasierungsgrad zu Studienbeginn M1c
- jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für die Endpunkte kognitive Funktion und globaler Gesundheitszustand (Letzterer nur für Patienten mit Metastasierungsgrad zu Studienbeginn M0 / M1a / M1b)
- jeweils einen Hinweis auf einen höheren Schaden für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE und Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) (Letzterer nur für Patienten mit Metastasierungsgrad zu Studienbeginn M0 / M1a / M1b)
- jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Kolitis (Abbruch wegen UE)

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, weil im Dossier des pU keine Informationen zum Schweregrad der Ereignisse vorliegen. Augenerkrankungen werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, weil es sich vorwiegend um Ereignisse vom CTCAE Grad I–II handelt.

Die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) werden per se der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere UE zugeordnet, der Endpunkt Kolitis ebenfalls, da hauptsächlich schwere UE (CTCAE Grad 3–4) auftraten.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 18,6 bis 24,8 Monate ^c HR: 0,64 [0,49; 0,82] p < 0,001	
Geschlecht		
Männer	n. e. vs. n. e. bis 18,5 Monate ^c HR: 0,55 [0,39; 0,76] P < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Gesamtmortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Frauen	n. e. vs. 20,2 bis 24,8 Monate ^c HR: 0,85 [0,56; 1,39] p = 0,461 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Gesamtmortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik		
Fatigue ^d	1,9 vs. 2,3 Monate HR: 0,94 [0,74; 1,20] p = 0,631	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen ^d		
Metastasierung zu Studienbeginn M0 / M1a / M1b	5,6 Monate vs. n. e. HR: 1,97 [1,20; 3,23] HR: 0,51 [0,31 ; 0,83] ^e p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
M1c	n. e. vs. 7,1 Monate HR: 0,78 [0,52; 1,16] p = 0,213	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz ^d	5,4 vs. 3,5 Monate HR: 0,80 [0,62; 1,04] p = 0,102	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe ^d	13,2 Monate vs. n. e. HR: 1,08 [0,80; 1,47] p = 0,602	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schlaflosigkeit ^d	6,3 vs. 12,0 Monate HR: 1,08 [0,80; 1,45] p = 0,620	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitminderung ^d	5,4 vs. 9,2 Monate HR: 1,27 [0,95; 1,68] p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation ^d	n. e. vs. 18,5 Monate HR: 0,90 [0,64; 1,26] p = 0,528	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö ^d	n. e. vs. 15,9 Monate HR: 0,94 [0,68; 1,30] p = 0,697	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	MW: -6,5 vs. -5,6 MD: -0,9 [-3,7; 1,9] p = 0,532	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur Verschlechterung		
körperliche Funktion ^d Metastasierung zu Studienbeginn M0 / M1a / M1b	4,5 vs. 8,9 Monate HR: 1,42 [0,93; 2,18] p = 0,106	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
M1c	5,6 vs. 2,6 Monate HR: 0,70 [0,49; 0,99] p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion ^d	2,8 vs. 3,5 Monate HR: 0,98 [0,76; 1,26] p = 0,877	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion ^d	n. e. HR: 0,98 [0,70; 1,38] p = 0,907	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
kognitive Funktion ^d	5,5 vs. 15,9 Monate HR: 1,35 [1,01; 1,80] HR: 0,74 [0,56; 0,99] ^e p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
soziale Funktion ^d	3,5 vs. 4,3 Monate HR: 1,14 [0,88; 1,48] p = 0,332	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
globaler Gesundheitsstatus ^d Metastasierung zu Studienbeginn M0 / M1a / M1b	3,5 vs. 4,2 Monate HR: 1,22 [0,94; 1,59] p = 0,141 2,6 vs. 4,6 Monate HR: 1,73 [1,15; 2,58] HR: 0,58 [0,39; 0,87] ^e p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Nutzen; Ausmaß: beträchtlich
M1c	5,3 vs. 3,8 Monate HR: 0,96 [0,67; 1,36] p = 0,813	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	2,1 bis 2,6 vs. 5,95 bis 7,62 Monate ^c HR: 1,77 [1,42; 2,22] HR: 0,56 [0,45; 0,70] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) Metastasierung zu Studienbeginn M0 / M1a / M1b	1,7 bis 1,9 Monate vs. 8,5 bis 12,7 Monate ^c HR: 2,33 [1,65; 3,29] HR: 0,43 [0,30; 0,61] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
M1c	2,1 bis 2,2 Monate vs. 2,9 bis 3,9 Monate ^c HR: 1,37 [1,00; 1,87] p = 0,052	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE ^f	4,57 bis 15,18 Monate vs. n. e. ^c heterogene Ergebnisse, in beiden Studien lag ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Augenerkrankungen ^g	Anteil: 23,9 % vs. 5,4 % RR: 4,43 [1,08; 18,15] RR: 0,23 [0,06; 0,93] ^e p = 0,017 ^h	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^g (Schwere UE CTCAE Grad 3–4)	Anteil: 11,3 % vs. 0 % RR: n. b. ⁱ p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Abbruch wegen Kolitis ^g (Schwere UE CTCAE Grad 3–4)	Anteil: 16,9 % vs. 2,7 % RR: n. b. ⁱ p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

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 (KI_o)
c: minimale und maximale Mediane der Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien
d: Es standen ausschließlich Daten aus der Studie CA209-067 zur Verfügung.
e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
f: aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich
g: Es standen ausschließlich Daten aus der Studie CA209-069 zur Verfügung.
h: Ein höherer / geringerer Schaden ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist.
i: Effektschätzer und Konfidenzintervall nicht sinnvoll interpretierbar
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);
BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b: nicht berechnet; n. e: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben ▫ Männer Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▫ Frauen Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	
	Morbidität ^a ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ▫ Übelkeit und Erbrechen - Metastasierung zu Studienbeginn, M0 / M1a / M1b: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a ▪ Funktionsskalen EORTC (QLQ-C30) ▫ körperliche Funktion - Metastasierung zu Studienbeginn, M1c: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a ▪ Funktionsskalen EORTC (QLQ-C30) ▫ kognitive Funktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▫ globaler Gesundheitszustand - Metastasierung zu Studienbeginn, M0 / M1a / M1b: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUE: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UE (CTCAE Grad 3–4) ▫ Metastasierung zu Studienbeginn, M0 / M1a / M1b: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes^b: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Abbruch wegen Kolitis^b: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UE: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
a: Es standen ausschließlich Daten aus der Studie CA209-067 zur Verfügung. b: Es standen ausschließlich Daten aus der Studie CA209-069 zur Verfügung. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; wt: wildtyp	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab. Die negativen Effekte haben insbesondere in der Kategorie Nebenwirkungen ein erhebliches Gewicht. Darüber hinaus bleibt das wahre Ausmaß der Nebenwirkungen unklar, da der pU ausschließlich Daten zu den frühen Datenschnitten (9 Monate für die Studie CA209-067; 6 Monate für die Studie CA209-069) vorlegt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben beruhen auf sehr viel späteren Datenschnitten (18 Monate für die Studie CA209-067; 24 Monate für die Studie CA209-069). Es ist nicht nachvollziehbar, dass die Ergebnisse für die Nebenwirkungen zu den späteren Datenschnitten nicht im Dossier des pU vorliegen, denn die Ereignisse wurden weiter erhoben. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen für Männer und Frauen getrennt beschrieben.

Für Männer ergibt sich auf Seite der positiven Effekte ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie in einer Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Den positiven Effekten stehen Hinweise auf und Anhaltspunkte für negative Effekte in den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die negativen Effekte haben ein unterschiedliches Ausmaß und gelten teilweise nur für einzelne Subgruppen. Allerdings zeigt sich für die gesamte Patientenpopulation ein höherer Schaden erheblichen Ausmaßes für SUE, dabei werden hohe Raten an SUE erreicht. Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens von erheblich auf beträchtlich. Darüber hinaus wird die Aussagesicherheit wegen der Unsicherheit durch die fehlenden Daten zu UE zu den Datenschnitten, die für die Effekte für das Gesamtüberleben herangezogen werden, von einem Beleg auf einen Hinweis herabgestuft. Zusammenfassend ergibt sich für Männer mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) nicht vorbehandeltem BRAF-V600-wt Melanom ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für Frauen zeigt sich auf Seite der positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie in einer Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demgegenüber stehen Hinweise auf und Anhaltspunkte für negative Effekte in den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Die negativen Effekte haben ein unterschiedliches Ausmaß (maximal erheblich) und gelten teilweise nur für einzelne Subgruppen. Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des möglichen Ausmaßes des Zusatznutzens von maximal erheblich auf maximal beträchtlich. Die Aussagesicherheit wird wegen der Unsicherheit durch die fehlenden Daten zu UE zu den Datenschnitten, die für die Effekte für das Gesamtüberleben herangezogen werden, von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt

herabgestuft. Zusammenfassend ergibt sich für Frauen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) nicht vorbehandeltem BRAF-V600-wt Melanom ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch maximal beträchtlich sein kann.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

CA209-067

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subjects with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.06.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13.

Bristol-Myers Squibb. Phase 3 study of nivolumab or nivolumab plus ipilimumab versus ipilimumab alone in previously untreated advanced melanoma (CheckMate 067): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.06.2016 [Zugriff: 29.06.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505>.

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab program: study CA209; core safety statistical analysis plan for multiple indications; version # 4 [unveröffentlicht].

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subjects with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: study CA209067; statistical analysis plan for clinical study report; version # 3.0 [unveröffentlicht]. 2014.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subjects with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: study CA209067; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subjects with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: study CA209067; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2015.

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subjects with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: study CA209067; addendum 01 for interim clinical study report; PD-L1 results using a validated IHC assay [unveröffentlicht]. 2015.

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; study CA209-067; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

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

Larkin JMG, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD et al. Supplementary appendix to "Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma" (*N Engl J Med* 2015; 373(1): 23-34) [online]. [Zugriff: 15.08.2016]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1504030/suppl_file/nejmoa1504030_appendix.pdf.

CA209-069

Bristol-Myers Squibb. Study of nivolumab (BMS-936558) plus ipilimumab compared with ipilimumab alone in the treatment of previously untreated, unresectable, or metastatic melanoma (CheckMate 069): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 08.01.2016 [Zugriff: 29.06.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419>.

Bristol-Myers Squibb. Study of nivolumab (BMS-936558) plus ipilimumab compared with ipilimumab alone in the treatment of previously untreated, unresectable, or metastatic melanoma (CheckMate 069): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 08.01.2016 [Zugriff: 29.06.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01927419>.

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab program: study CA209; core safety statistical analysis plan for multiple indications; version # 4 [unveröffentlicht].

Bristol-Myers Squibb. A phase 2, randomized, double blinded study of nivolumab (BMS-936558) in combination with ipilimumab vs ipilimumab alone in subjects with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma: study CA209069; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Bristol-Myers Squibb. A phase 2, randomized, double blinded study of nivolumab (BMS-936558) in combination with ipilimumab vs ipilimumab alone in subjects with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma: study CA209069; addendum 1 to clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Bristol-Myers Squibb. A phase 2, randomized, double blinded study of nivolumab (BMS-936558) in combination with ipilimumab vs ipilimumab alone in subjects with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma: study CA209069; addendum 2 to clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; study CA209-069; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Bristol-Myers Squibb. A phase 2, randomized, double blinded study of nivolumab (BMS-936558) in combination with ipilimumab vs ipilimumab alone in subjects with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma: study CA209069; addendum 1 to clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Bristol-Myers Squibb. A phase 2, randomized, double blinded study of nivolumab (BMS-936558) in combination with ipilimumab vs ipilimumab alone in subjects with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma: study CA209069; addendum 2 to clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; study CA209-069; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 372(21): 2006-2017.

Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D et al. Supplementary appendix to "Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma" (N Engl J Med 2015; 372(21): 2006-2017) [online]. [Zugriff: 18.08.2016]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1414428/suppl_file/nejmoa14144428_appendix.pdf.

Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D et al. Protocol to "Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma" (N Engl J Med 2015; 372(21): 2006-2017) [online]. [Zugriff: 18.08.2016]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1414428/suppl_file/nejmoa14144428_protocol.pdf.

2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Fragestellung 3 betrifft den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes) bei vorbehandelten Patienten.

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 13.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 05.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 06.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 23.06.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung von vorbehandelten Patienten liegen keine Daten im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab für vorbehandelte Patienten keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nicht belegt.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 20 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab.

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

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt	
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Ipilimumab	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal beträchtlich)
3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus einen Beleg für 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.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms wie folgt festgelegt:

- Nicht vorbehandelte Patienten:
 - Für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv (BRAF-V600-mut) ist: Vemurafenib (Fragestellung 1)
 - Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ (BRAF-V600-wt) ist: Ipilimumab (Fragestellung 2)
- Vorbehandelte Patienten:
 - Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (Fragestellung 3)

Der pU benennt für alle Patienten im Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem [nicht resezierbarem oder metastasiertem] Melanom) Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus. Damit weicht der pU teilweise von der Festlegung durch den G-BA ab und folgt nur für Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor der Festlegung des G-BA.

Der pU begründet sein Vorgehen mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und bezieht sich auf Empfehlungen in aktuellen Leitlinien. So werde in der Konsultationsfassung der S-3-Leitlinie „Malignes Melanom“ mit Stand April 2016 [8] die Therapie mit einem Programmed-Death (PD)-1-Inhibitor allein oder in Kombination mit einem Zytotoxischem-T-Lymphozyten-Antigen(CTLA)-4-Antikörper unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus empfohlen. Ein Abgleich mit der inzwischen gültigen Version der Leitlinie [9] ergab, dass für Patienten, mit einem BRAF-V600-mut Tumor eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1-Monotherapie oder PD-1 + CTLA-4-Antikörpertherapie) empfohlen wird.

Darüber hinaus argumentiert der pU, dass in der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [10] Immunonkologika wie z. B. Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus sowie dem Vorbehandlungsstatus empfohlen werden. Darüber hinaus verweist der pU auf die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie

[11], in der BRAF-Inhibitoren nicht regelhaft als primäre Option für Patienten, mit einem BRAF-V600-mut Tumor empfohlen würden.

Eine Überprüfung der vom pU genannten Leitlinien ergab, dass für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor, ggf. in Kombination mit einem MEK-Inhibitor, empfohlen wird.

Das Vorgehen des pU bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz. Der pU untersucht zwar den Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab für das gesamte Anwendungsgebiet gegenüber Ipilimumab als alleinige Vergleichstherapie. Darüber hinaus bearbeitet er jedoch zusätzlich die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung auf Basis der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU gibt an, den Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen. Fragestellungen und Vergleichstherapien des pU sind in der nachfolgenden Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Fragestellungen und Vergleichstherapien des pU

Fragestellung des pU	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
Fragestellung des pU für die Nutzenbewertung			
E	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus)	- ^b	Ipilimumab
Vom pU zusätzlich bearbeitete Fragestellungen			
E1	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (Fragestellung 1) ^a	Vemurafenib	Vemurafenib
E2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (Fragestellung 2) ^a	Ipilimumab	Ipilimumab
E3	vorbehandelte Patienten (Fragestellung 3) ^a	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapie	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie, spezifiziert als Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib, Dabrafenib, Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib, Trametinib in Kombination mit Dabrafenib oder Vemurafenib
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: keine Fragestellung der Nutzenbewertung G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Fragestellung E: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus)

Die vom pU zusätzlich zu den Fragestellungen der Nutzenbewertung bearbeitete Fragestellung E umfasst alle Patienten im Anwendungsgebiet, ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und Vorbehandlungsstatus. Der pU legt für diese Fragestellung die RCT CA209-067 und CA209-069 vor. In diesen Studien wurden nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III und IV) sowohl mit BRAF-V600-mut als auch BRAF-V600-wt Tumoren eingeschlossen (für eine detaillierte Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 2.4.1). Der pU führt auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation dieser beiden Studien einen direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab versus Ipilimumab durch. Er begründet dies damit, dass nach seiner Ansicht

Ipilimumab die zweckmäßige Vergleichstherapie im gesamten Anwendungsgebiet sei (siehe Abschnitt 2.7.1).

Das Vorgehen des pU lässt eine differenzierte Betrachtung der Patientenpopulation nach BRAF-Mutationsstatus und Vorbehandlung, so wie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgegeben, nicht zu. Ipilimumab ist nur für die Teilpopulation der Studien CA209-067 und CA209-069 mit BRAF-V600-wt Tumor die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die in die Studien eingeschlossenen Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor wäre Vemurafenib die zweckmäßige Vergleichstherapie und vorbehandelte Patienten waren in beiden Studien nicht eingeschlossen.

Die vom pU zusätzlich bearbeitete Fragestellung E ist deswegen für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter kommentiert.

Fragestellungen der Nutzenbewertung

Die vom pU benannten Fragestellungen E1, E2 und E3 entsprechen den Fragestellungen 1, 2 und 3 der Nutzenbewertung und bilden das zu untersuchende Anwendungsgebiet vollständig ab, ihnen wird somit gefolgt.

Die Bewertung soll laut pU hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene und generische Lebensqualität sowie Nebenwirkungen auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgen.

Dem wird im Wesentlichen gefolgt. Allerdings ist für die Nutzenbewertung nur die gesundheitsbezogene Lebensqualität relevant.

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

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

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

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

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

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

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements darzustellen. Dem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, für seine eingeschlossenen Studien folgende Charakteristika darzustellen: Alter, Geschlecht, Stadium der Erkrankung (Stadium III, IV) nach American Joint Committee on Cancer (AJCC), Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status, BRAF-V600-Mutationsstatus, Ethnie, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), Hirnmetastasen, Metastasierungsstatus, Raucher, Serumspiegel der LDH, Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor (nur mit einem CTLA-4-Inhibitor vorbehandelte Patienten), vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie, Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie (therapienaive Patienten), systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium (nur vorbehandelte Patienten), vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) und vorherige Radiotherapie.

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation und werden im Bewertungsbericht nur um die Darstellung der Zeit seit Erstdiagnose und Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen) ergänzt. Andere Patientencharakteristika (wie z. B. Raucherstatus) werden nicht dargestellt.

Endpunkte

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

Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 E des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird gefolgt.

Der pU gibt an, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der 2 identifizierten Studien im Fall der Symptomskalen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D VAS aufgrund eines Berücksichtigungsanteils < 70 % in der Studie CA209-069 nicht erfolgt. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 E in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**Studienliste des pU**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Nivolumab + Ipilimumab identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung 1)

Der pU hat zu Nivolumab + Ipilimumab gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU separate Recherchen zu „Nivolumab AND Dacarbazin“ (Suche zu Brückenkomparatoren) sowie zu „Vemurafenib AND Dacarbazin“ (Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu „Nivolumab AND Dacarbazin“ (Suche zu Brückenkomparatoren) sowie zu „Vemurafenib AND Dacarbazin“ (Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) durchgeführt.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Nivolumab + Ipilimumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich.

Die Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine Mängel in der Informationsbeschaffung.

Die Informationsbeschaffung des pU zu „Nivolumab AND Dacarbazin“ sowie zu „Vemurafenib AND Dacarbazin“ auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu Nivolumab und zu Vemurafenib durchgeführt.

Die Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine Mängel in der Informationsbeschaffung.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

Der pU identifiziert keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit der Vergleichstherapie Vemurafenib bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Darüber hinaus identifiziert der pU Studien für einen indirekten Vergleich, siehe Abschnitt 2.7.2.5.

Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor legt der pU die Studien CA209-067 und CA209-069 vor. Dem pU wird in der Einschätzung gefolgt, dass die beiden Studien für die Ableitung des Zusatznutzens relevant sind.

In beide Studien wurden nicht vorbehandelte Patienten unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus eingeschlossen. Der pU legt jeweils Auswertungen nur der Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor vor. Diese Patienten bilden die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation ab und werden für die Nutzenbewertung herangezogen

Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Der pU identifiziert keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten. Darüber hinaus erwähnt der pU eine einarmige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab + Ipilimumab [12]. Er legt keine Ergebnisse dieser Studie vor und argumentiert, sie sei für die Nutzenbewertung nicht relevant, da ausschließlich RCT eingeschlossen werden. Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor) kommentiert.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien CA209-067 und CA209-069 befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Das Design der eingeschlossenen Studien CA209-067 und CA209-069 ist im Wesentlichen umfassend beschrieben. Die Patientencharakteristika werden um die Darstellung der Zeit seit Erstdiagnose und das Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen) sowie um Angaben zu den Studien- und Therapieabbruchern ergänzt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der beiden Studien CA209-067 und CA209-069 aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der pU führt an, dass die Studien u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (EU und USA) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt worden seien, so gehörten 97,5 % bzw. 97,9 % der jeweiligen Studienpopulationen der ethnischen Gruppe „weiß“ an.

Zudem seien die demografischen Eigenschaften der Studienpopulationen mit Melanompatienten in Deutschland vergleichbar. Der pU nimmt Bezug auf eine prospektive deutschlandweite Kohortenstudie [13]: Die eingeschlossenen Patienten waren im Durchschnitt 60,6 Jahre alt, der Anteil der Männer betrug 52,2 % und der der Frauen 47,8 %. Die Patienten der Kohortenstudie unterschieden sich von denen der Studien CA209-067 und CA209-069 dahin gehend, dass sie nur zu 9 % im Stadium III und 2,4 % im Stadium IV der Erkrankung waren.

Darüber hinaus verweist der pU darauf, dass die Dosis der Vergleichstherapie Ipilimumab im Vergleichsarm der Studie (3 mg/kg Körpergewicht i. v. alle 3 Wochen bei insgesamt 4 Infusionen) exakt der zugelassenen Anwendung von Ipilimumab in Deutschland entspreche [4].

Die Angaben des pU sind weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Anhang 4-F) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.3.3 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 E (Anhang 4-E).

Der pU beurteilt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die beiden Studien CA209-067 und CA209-069 als niedrig. Dieser Einschätzung wird zugestimmt. In den Studien erfolgte eine späte Entblindung / Aufdeckung der Verblindung, falls nach Progression die Entscheidung zum Abbruch der Studientherapie fiel. Diese Entblindung betraf in der Studie CA209-067 ca. 20 % der Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 50 % der Patienten im Ipilimumab-Arm und in der Studie CA209-069 ca. 30 % der Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 60 % der Patienten im Ipilimumab-Arm. Gegebenenfalls geht dieser Umstand in die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ein.

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

In der Studie CA209-067 waren die Beobachtungszeiten für alle Endpunkte, ausgenommen EQ-5D VAS, an die Behandlungsdauern geknüpft. Eine Erhebung erfolgte 30 Tage oder 100 Tage über die Behandlung hinaus. In der Studie CA209-069 war dies nur für die Nebenwirkungen der Fall.

Die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie CA209-069 erfolgten nach dem Auftreten von Erkrankungsprogression und Toxizität. Laut Angaben im Studienbericht zum 6-Monats-Datenschnitt brachen im Ipilimumab + Nivolumab-Arm 13 %, im Ipilimumab-Arm 32 % der Patienten nach Progression die Therapie ab, aufgrund von Toxizität 52 % im Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 16 % im Ipilimumab-Arm. Diese Abbruchgründe sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte. Zudem bestehen starke Unterschiede zwischen den Armen. Für alle Endpunkte mit an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungszeiten wird deshalb im Folgenden das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Für die Studie CA209-067 liegen nur für die Gesamtpopulation

Informationen über die Therapieabbruchgründe zum 9-Monats-Datenschnitt vor: im Ipilimumab + Nivolumab-Arm brachen 22 %, im Ipilimumab-Arm 65 % der Patienten nach Progression die Therapie ab, aufgrund von Toxizität 38 % im Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 15 % im Ipilimumab-Arm. Für die relevante Teilpopulation (213 Patienten im Ipilimumab + Nivolumab-Arm und 218 Patienten im Ipilimumab-Arm) liegen keine Angaben zu Therapieabbrüchern vor. Ähnlich starke Anteile von Abbrüchern und potenziell informativen Abbruchgründen sind für die relevante Teilpopulation nicht auszuschließen. Auch für alle Endpunkte mit an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungszeiten der Studie CA209-067 wird deshalb im Folgenden das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 8).

Die über den EORTC QLQ-C30 und die VAS des EQ-5D erhobenen Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sieht der pU als potenziell hoch verzerrt an. Seine Gründe hierfür sind der Anteil in der Auswertung fehlender Patienten für die stetige Auswertung bzw. deren frühe Zensierung zu Tag 1 für die Überlebenszeitanalysen (Zeit bis erste Verschlechterung um 10 Punkte). Für die Ergebnisse der Studie CA209-067 wird dem zugestimmt. Des Weiteren greifen für den EORTC QLQ-C30 die erläuterten Bedenken bezüglich der potenziell informativen Zensierungen. Zusätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die letzten Erhebungen eines Patienten zu den Nachbeobachtungszeitpunkten (30 und 100 Tage nach Behandlungsende) nicht mehr verblindet erfolgten. Besonders bei einer Analyse der Zeit bis zu einer ersten Verschlechterung kann ein Zeitpunkt mit unverblindeter Erhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Die für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität aus der Studie CA209-069 vorliegenden Daten sind nicht verwertbar: Mehr als 30 % der Patienten gehen nicht in die Auswertung ein oder werden bereits zu Tag 1 zensiert; deswegen erfolgt keine vollständige, reguläre Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UE beurteilt der pU als potenziell niedrig verzerrt, dieser Einschätzung wird aufgrund der Bedenken bezüglich der potenziell informativen Zensierungen in den vorgelegten Überlebenszeitanalysen nicht zugestimmt. Die Endpunkte Augenerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und Kolitis, wurden nicht vom pU herangezogen und dementsprechend nicht bewertet. Ihr Verzerrungspotenzial wird für diese Bewertung wegen der unterschiedlichen Anteile von Abbrüchern und der unterschiedlichen Abbruchgründe ebenfalls als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Augenerkrankungen kommt hinzu, dass überwiegend nicht schwere Ereignisse auftraten und für 30 % der Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 60 % der Patienten im Ipilimumab-Arm nach Therapieabbruch die Verblindung aufgehoben wurde. Bei kurzen verblindeten Therapiedauern von im Median 2 bis 3 Monaten machen 30 Tage Nachbeobachtung für diese spät entblindeten Patienten ein Drittel, bzw. ein Viertel der medianen Erhebungszeit aus.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.3.3) des Dossiers. Die Kommentierung erfolgt nur für die Ergebnisse der Fragestellung 2.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte der Studien CA209-067 und CA209-069 bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt bzw. eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant und ist in den Studie CA209-067 und CA209-069 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrates (ORR), bestes Ansprechen insgesamt (BOR): nicht eingeschlossen

Der pU stellt ergänzend die Endpunkte PFS, ORR und BOR dar. Er macht keine Angaben zur Operationalisierung dieser Endpunkte. Diese Endpunkte werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Symptomatik nach EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

Der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) wird für die Darstellung der Symptomatik der Erkrankung herangezogen, weiterhin die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zur Darstellung der Lebensqualität. Der EORTC QLQ-C30 ist validiert [14].

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

die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU operationalisiert die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 als Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik. Die Zeit war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Es handelt sich dabei um ein etabliertes Responsekriterium [16]. Der Operationalisierung wird gefolgt.

Für die Nutzenbewertung liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten für diesen Endpunkt vor. Die Ergebnisse der Studie CA209-069 können aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [17].

Im Dossier des pU liegen MMRM-Auswertungen zu den Veränderungen der Mittelwerte über alle Zeitpunkte nach Randomisierung hinweg vor. Für die Nutzenbewertung liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten für diesen Endpunkt vor. Die Ergebnisse der Studie CA209-069 können aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

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

Analog zur Auswertung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen wird die vom pU vorgelegte Operationalisierung (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Nutzenbewertung liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten für diesen Endpunkt vor. Die Ergebnisse der Studie CA209-069 können aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

- EQ-5D: nicht eingeschlossen

Der pU zieht die 5 Einzeldomänen des EQ-5D (Beweglichkeit / Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeit, Schmerzen / körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) in seiner Nutzenbewertung zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heran. Jeder einzelnen Domäne ordnen Patienten mittels einer Bewertungsskala eine von 3 Ausprägungen funktionaler Beeinträchtigung zu (keine Probleme, einige Probleme, starke oder extreme Probleme).

Der pU stellt in seinem Dossier MMRM-Auswertungen zu den Veränderungen der Mittelwerte für die 5 Einzeldomänen und für einen Indexwert dar. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie der Indexwert ermittelt wurde und ob er auf Basis von Patientenauskünften im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt wurde. Aus diesem Grund ist der EQ-5D-Indexwert für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht relevant. Die Auswertungen auf Basis der einzelnen Dimensionen können nicht interpretiert werden, da den Messwerten keine arithmetischen Eigenschaften zugeordnet werden können [18].

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

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

Der pU präsentiert Überlebenszeitanalysen der SUE und schweren UE (CTCAE Grad 3–4) sowohl für den Zeitraum bis zum Ende der Behandlung plus 30 Tage Nachbeobachtung als auch für den Zeitraum bis zum Ende der Behandlung plus 100 Tage Nachbeobachtung. Die Analyse der UE mit 30 Tagen Nachbeobachtung (Hauptanalyse 1) umfasst alle UE im Beobachtungszeitraum, während aus der Analyse mit 100 Tagen Nachbeobachtung (Hauptanalyse 2) Ereignisse die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, ausgeschlossen wurden. Der pU schließt zu diesem Zweck eine Reihe von PT aus der SOC „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus der Analyse aus. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen basierend auf 100 Tagen Nachbeobachtung (Hauptanalyse 2) herangezogen, einerseits wegen der längeren Nachbeobachtung, andererseits wegen der Nichtberücksichtigung der Ereignisse, die die Progression der Erkrankung abbilden.

- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

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

- Arzneimittelbedingte UE und immunvermittelte UE: nicht eingeschlossen

Der pU legt ergänzend als Sensitivitätsanalyse Auswertungen zu unterschiedlichen arzneimittelbedingten UE und immunvermittelten UE (Gesamtrate UE, schwere UE [CTCAE Grad 3–4], SUE und Abbruch wegen UE) vor. Diese zusätzlichen Analysen werden nicht herangezogen, da zum einen die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und zum anderen keine messsichere Operationalisierung immunologischer UE vorliegt.

- Spezifische UE: eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 E keine Analysen spezifischer UE dar. Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte zum einen anhand der in den relevanten Studien CA209-067 und CA209-069 aufgetretenen Ereignissen auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Augenerkrankungen, SOC
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, SOC (CTCAE Grad 3–4)
- Kolitis, PT (Abbruch wegen UE)

Allerdings liegen aus der Studie CA209-067 keine Auswertungen zu häufigen UE für die relevante Teilpopulation vor. Die Auswahl und die Darstellung der spezifische UE erfolgt deshalb auf Grundlage der Daten der Studie CA209-069 für den Zeitraum bis zum Ende der Behandlung plus 30 Tage Nachbeobachtung.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat Analysen zu einer Vielzahl von Subgruppenmerkmalen vorgelegt

Von diesen werden das Geschlecht (männlich, weiblich), die Altersgruppe II (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), Ethnie I (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere) berücksichtigt. Zur Beschreibung der Krankheitsschwere wird der Metastasierungsgrad zu Studienbeginn (M0 / M1a / M1b, M1c) und Hirnmetastasen (ja, nein) und der Serumspiegel der LDH I (≤ ULN, > ULN) eingeschlossen. Da der Wirkmechanismus von Nivolumab über den PD-L1-Rezeptor erfolgt, wird auch der PD-L1-Status (< 5 %, > 5 %) als potenzieller Effektmodifikator herangezogen.

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

Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

Für Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor) führt der pU eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab versus Vemurafenib über die Brückenkomparatoren Nivolumab und Dacarbazin durch. Der Studienpool des pU umfasst die RCT CA209-066, CA209-067 und BRIM3.

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die eingeschlossenen Studien und die möglichen Vergleiche.

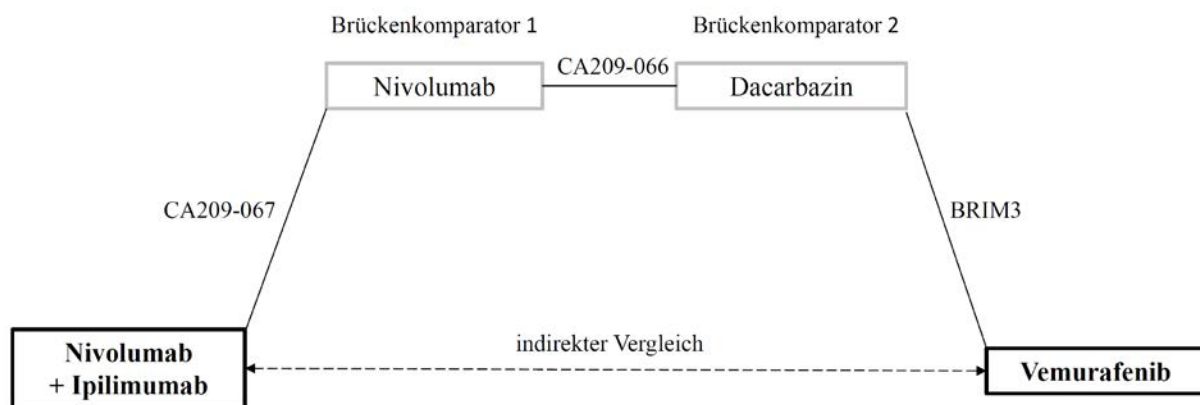


Abbildung 3: Vom pU identifizierter indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU erläutert, dass ein indirekter Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab versus Vemurafenib auf Grundlage der 3 eingeschlossenen RCT (CA209-067, CA209-066 und BRIM3) grundsätzlich möglich sei. Dieses Netzwerk würde jedoch den indirekten Vergleich von Nivolumab versus Vemurafenib über den Brückenkomparator Dacarbazin auf Grundlage der Studien CA209-066 und BRIM3 umfassen. Dieser indirekte Vergleich wurde bereits in Modul 4 A zur Monotherapie mit Nivolumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor vom pU vorgelegt [5]. Der G-BA habe in dem damaligen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung diesen indirekten Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil die Ähnlichkeitsannahme für die Studien CA209-066 und BRIM3 nicht erfüllt sei, insbesondere aufgrund der deutlichen Unterschiede bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zwischen den Dacarbazin-Armen der beiden Studien [19].

Auch das IQWiG hat in der Bewertung von Nivolumab als Monotherapie [20] die Studien CA209-066 und BRIM3 aufgrund der verletzten Ähnlichkeitsannahme als nicht geeignet für einen indirekten Vergleich eingeschätzt. Zudem ist der indirekte Vergleich nicht geeignet, da in der Studie CA209-066 ausschließlich Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor

eingeschlossen wurden, für Fragestellung 1 sind aber nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor die relevante Teilpopulation.

Zusammenfassend wird der Einschätzung des pU, den indirekten Vergleich nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen, gefolgt.

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Aus Sicht des pU lassen sich auf Basis der Gesamtpopulationen der beiden Studien CA209-067 und CA209-069 Aussagen zum Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet von Nivolumab + Ipilimumab – erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom unabhängig von BRAF-V600-Mutationsstatus und Vorbehandlungsstatus – ableiten. Dem wird nicht gefolgt, wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 erläutert. Für die Nutzenbewertung werden die relevanten Teilpopulationen der Studien CA209-067 und CA209-069 zur Bewertung des Zusatznutzens von nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (Fragestellung 2) herangezogen.

Der pU ordnet die vorliegenden Studien CA209-067 und CA209-069 der Evidenzstufe 1b zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Beide Studien könnten in Meta-Analysen zusammengefasst werden, wodurch sich die Aussagekraft erhöhe. Dem wird gefolgt, sofern für die jeweiligen Endpunkte Ergebnisse aus beiden Studien vorliegen. Daraus lassen sich daher maximal Belege für einen Zusatznutzen ableiten. Dabei hängt die Aussagekraft der Nachweise auf Endpunktebene jeweils von der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene ab.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3–4), SUE und Abbruch wegen UE schätzt der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Dem

wird nur für das Gesamtüberleben gefolgt. Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3–4), SUE und Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Für die Endpunkte zur Morbidität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird das Verzerrungspotenzial in Übereinstimmung mit dem pU als hoch eingeschätzt.

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

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

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom unabhängig von BRAF-V600-Mutationsstatus und Vorbehandlungsstatus leitet der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab ab.

Er begründet dies maßgeblich mit dem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der pU leitet den Zusatznutzen ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulationen der beiden Studien Ca209-067 und CA209-069 für das gesamte Anwendungsgebiet ab. Er differenziert dabei nicht nach BRAF-V600-Mutationsstatus und Vorbehandlungsstatus.

Dem wird nicht gefolgt. In der Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen entsprechend der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor / nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor / vorbehandelte Patienten) für jede Fragestellung gesondert betrachtet.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.4.3 und 2.6 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab vorgelegt.

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

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

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom [3]. Laut Fachinformation ist Nivolumab nun auch in Kombination mit Ipilimumab zugelassen.

Nach Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich diese Zielgruppe in „nicht vorbehandelte Patienten“ (Patientengruppe A) und „vorbehandelte Patienten“ (Patientengruppe B). Die Gruppe der „nicht vorbehandelten Patienten“ unterteilt sich noch mal in „Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor“ und „Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor“.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Nivolumab + Ipilimumab durch die Verbesserung des Überlebens bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit eine Versorgungslücke bei therapienaiven und systemisch vorbehandelten Patienten schließt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU bestimmt die Zielpopulation für die Gruppe der nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (A) und für die Gruppe der systemisch vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (B). Der pU geht bei der Bestimmung der Zielpopulation davon aus, dass das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten in Stadium III und IV erfasst.

Die Gruppe der nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (A) setzt sich zusammen aus neu erkrankten Patienten und nicht systemisch vorbehandelten in früheren Jahren erkrankten Patienten.

Die Anzahl der neu erkrankten Patienten ermittelt der pU über mehrere Schritte:

1) Patienten mit malignem Melanom

Die Basis bildet die geschätzte alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz für Deutschland für 2012 der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [21]. Hier ermittelt der pU 19 537 neu erkrankte erwachsene Patienten.

2) Patienten mit malignem Melanom in Stadium III und IV

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien ermittelt der pU basierend auf Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) [22]. Demnach sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 9,4 % der Patienten in Stadium III und 3,6 % der Patienten im Stadium IV.

3) Patienten in den Substadien III A bis C des malignen Melanoms

Der pU zieht zur Aufteilung der Patienten in Stadium III in die Substadien Daten des Tumorregisters München (A: 31,1 %; B: 44,5 %; C: 24,4 %) heran [23]. Dieser Zwischenschritt ist notwendig, da Angaben zum Anteil nicht resezierbarer Tumoren nur substadienspezifisch vorliegen (siehe nächster Schritt).

4) Patienten mit nicht resezierbarem malignem Melanom in Stadium III und IV

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten im Stadium III, die einen nicht resezierbaren Tumor aufweisen, bezieht sich der pU auf das erste Dossier zu Vemurafenib und zieht Daten von Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17), einer US-amerikanischen Krebsregisterdatenbank, heran (nicht resezierbare Tumore im Stadium III: A: 1,8 %; B: 1,0 %; C: 5,4 %) [24]. Der pU trifft die Annahme, dass alle Patienten im Stadium IV einen nicht resezierbaren Tumor aufweisen.

Somit ergeben sich 742 neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom.

Die Anzahl der in früheren Jahren erkrankten Patienten ermittelt der pU ebenfalls über mehrere Schritte:

Da keine Daten zur Prävalenz vorliegen, ermittelt der pU die Prävalenz anhand der Todesfälle. Basis dieser Schätzung ist die Anzahl der Patienten ($n = 2873$), die laut Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2012 am malignen Melanom verstorben sind [25]. Der pU trifft die Annahme, dass alle Todesfälle den Stadien III und IV zugerechnet werden können.

Im nächsten Schritt zieht der pU die Patienten ab, die im Jahr 2012 verstorben und im selben Jahr erkrankt sind. Die Zahlen ermittelt er über die jeweilige 1-Jahres-Überlebensrate (Stadium III: 92,5 % [26]; Stadium IV: 25,5 % [27]). Daraus ergeben sich 2215 Patienten, die im Jahr 2012 an einem fortgeschrittenen malignen Melanom verstorben sind und nicht im selben Jahr neu erkrankt sind.

Der pU teilt die Anzahl der Patienten, die in Stadium III und IV verstorben sind und nicht im selben Jahr erkrankt waren anhand des Verhältnisses der 1-Jahres-Überlebensraten in die Stadien III und IV auf (Stadium III: $n = 479$, Stadium IV: $n = 1736$). Indem der pU die Anzahl der Sterbefälle stadienspezifisch durch die 1-Jahres-Sterberate (1 minus 1-Jahres-Überlebensrate) dividiert, ermittelt er eine Prävalenz von 6381 Patienten im Stadium III und

2330 Patienten im Stadium IV. In Stadium III schränkt der pU die Zielpopulation weiterhin auf die Patienten mit nicht resezierbaren malignen Melanomen (n = 64 bis 345) ein [24].

Zur Aufteilung der in früheren Jahren erkrankten Patienten in nicht vorbehandelte und systemisch vorbehandelte Patienten zieht der pU eine deutsche prospektive Kohortenstudie heran [13]. Er ermittelt unter Berücksichtigung der Unsicherheit einen Anteil von 44,8 % bis 63,2 % Patienten mit systemischer Vorbehandlung im Stadium III und IV.

Für den Anteil der Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor geht der pU von 46 % aus [28].

Des Weiteren geht er von einem GKV-Anteil von 87,1 % aus.

Somit resultieren 936 bis 1478 systemisch vorbehandelte GKV-Patienten und 1508 bis 1804 nicht vorbehandelte GKV-Patienten, von denen 694 bis 830 Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor und 815 bis 974 Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist mit großer Unsicherheit behaftet. Zudem sind folgende Punkte als nicht schlüssig anzusehen:

Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in Stadium I und II sind ebenfalls für die Zielpopulation zu berücksichtigen, auch wenn es sich hierbei um einen eher geringen Anteil handelt.

Die einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2008 entnommene 1-Jahres-Überlebensrate von 25,5 % für das Stadium IV ist nicht mehr aktuell [27]. Es bedarf der Verwendung aktuellerer Evidenz, die die Einführung der neuen Wirkstoffe berücksichtigt.

Zudem ist die Verwendung des Verhältnisses der Überlebensraten in Stadium III und IV zur Ermittlung der stadienspezifischen Sterbefälle nicht zulässig, da hierbei das Verhältnis der Größe der Populationen der beiden Stadien unberücksichtigt bleibt.

Des Weiteren ist die Berechnung der vorbehandelten Patienten (B) nicht nachvollziehbar und die verwendete prospektive Kohortenstudie [13] zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation nicht geeignet. In der Quelle wird der Anteil der systemisch behandelten Patienten in Stadium III 6 Monate nach Diagnose bestimmt. Er ist nicht auf die Zielpopulation übertragbar, da zum einen die Diagnosestellung auch länger als 6 Monate zurückliegen kann. Zum anderen kann der Anteil der Vorbehandelten aus Stadium III nicht einfach auf das Stadium IV übertragen werden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteil der Vorbehandelten sowohl in Stadium III als auch in Stadium IV größer ist. Die Anzahl der vorbehandelten Patienten liegt der Dossierbewertung zu Ipilimumab [29] und zu Nivolumab [20] zufolge bei ca. 2000 bis 3000 Patienten. Zudem kann durch die Verlängerung

des Überlebens aufgrund der neuen Therapieoptionen von einer höheren Patientenzahl ausgegangen werden.

Die Größe der Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patienten wird aufgrund des zu gering angenommenen Anteils der vorbehandelten Patienten leicht überschätzt. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Dossierbewertung zu Ipilimumab aus dem Jahr 2013 [29] und zu Nivolumab aus dem Jahr 2015 [20] liegt diese Patientengruppe bei ca. 500 bis 1500 Patienten. Davon fallen 230 bis 690 Patienten in die Gruppe mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor und 270 bis 810 Patienten in die Gruppe mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten Jahren zunimmt, merkt jedoch an, dass die zu erwartenden Auswirkungen der Einführung des Hautkrebscreenings im Jahr 2008 nicht adäquat in einer Vorausrechnung abgebildet werden können.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist in Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus. In der Nutzenbewertung wird bei den therapienaiven Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor jedoch ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens in Abhängigkeit des Geschlechts identifiziert. Den Angaben im Dossier zu Inzidenz und Todesfällen des Melanoms ist eine Geschlechtsverteilung von 55 % Männer und 45 % Frauen zu entnehmen.

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

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

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:

Für nicht vorbehandelte Patienten:

- Vemurafenib (für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor)
- Ipilimumab (für Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor).

Für vorbehandelte Patienten: Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Der pU stellt im Rahmen der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten mit Vorbehandlung die Kombinationstherapien Cobimertinib mit Vemurafenib und Dabrafenib mit Trametinib dar sowie die Monotherapien Dabrafenib, Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib.

Laut Fachinformation wird Lomustin nur in der Kombinationstherapie eingesetzt und benötigt daher einen Kombinationspartner. Angaben zu möglichen Kombinationspartnern und den entsprechenden Therapiekosten fehlen im Dossier.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4,30-36].

Nivolumab wird in der Kombinationstherapie in den ersten 4 Behandlungszyklen alle 3 Wochen verabreicht, danach in 2-wöchigen Abständen. In der Monotherapie erfolgt die Verabreichung alle 2 Wochen. Ipilimumab wird in der Mono- und Kombinationstherapie alle 3 Wochen für maximal 4 Zyklen verabreicht.

Bei Cobimertinib erfolgen täglichen Tabletteneinnahmen für 3 Wochen gefolgt von 1 Woche Behandlungspause. Vemurafenib, Dabrafenib und Trametinib werden täglich eingenommen.

Bei Dacarbazin kann eine Applikation alle 3 Wochen für 5 Tage erfolgen oder als hoch dosierte Einmalapplikation alle 3 Wochen. Lomustin wird alle 6 Wochen verabreicht und Pembrolizumab alle 3 Wochen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,4,30-36].

Die Dosierung von Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab richtet sich nach dem Körpergewicht, die Dosierung von Dacarbazin und Lomustin nach der Körperoberfläche (KOF) der Patienten, die der pU anhand der Dubois-Formel auf Grundlage der Angaben des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab, Ipilimumab, Cobimertinib, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Dacarbazin, Lomustin und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Tabaxe vom 15.04.2016 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt außer Kosten, die sich aus der Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ergeben, keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen. Bei der Therapie mit Lomustin bleiben die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben, unberücksichtigt.

Bei einigen Therapien sind zusätzliche EBM-Ziffern anzusetzen, beispielsweise Blutbild, Leber- oder Nierenfunktion. Auch können bei allen Infusionstherapien entsprechende EBM-Positionen für eine zytostatische Infusionstherapie sowie bei der Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab die praxisklinische Betreuung berücksichtigt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten nach der Hilfstaxe (außer bei Lomustin).

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten für Nivolumab, Ipilimumab, Cobimetinib, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Dacarbazin, Lomustin und Pembrolizumab sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 24.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt dar, dass aufgrund der hohen Dynamik und Heterogenität der Behandlung im Indikationsbereich sowie der vielfältigen Einflussfaktoren derzeit keine belastbare Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile vorgenommen werden kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist mit großer Unsicherheit behaftet. Aufgrund des zu gering angenommenen Anteils der vorbehandelten Patienten ist die Aufteilung der Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten nicht korrekt. Die Angaben des pU zur Anzahl der vorbehandelten Patienten stellt eine deutliche Unterschätzung dar. Die Größe der Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patienten wird aufgrund des zu gering angenommenen Anteils der vorbehandelten Patienten leicht überschätzt.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen zusätzliche GKV-Kosten an, die der pU nicht dargestellt hat. Lomustin muss laut Fachinformation mit einem anderen Wirkstoff kombiniert werden. Angaben zu den daraus entstehenden Kosten fehlen im Dossier.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nivolumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanoms indiziert. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Nivolumab + Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt	
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Ipilimumab	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal beträchtlich)
3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

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

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

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom davon:	2444–3282 ^a	Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist mit großer Unsicherheit behaftet. Aufgrund des zu gering angenommenen Anteils der vorbehandelten Patienten ist die Aufteilung der Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten nicht korrekt. Die Anzahl der vorbehandelten Patienten liegt bei ca. 2000 bis 3000 Patienten (siehe Dossierbewertung zu Ipilimumab [29] und zu Nivolumab [20]). Die Größe der Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patienten wird aufgrund des zu gering angenommenen Anteils der vorbehandelten Patienten leicht überschätzt und liegt bei rund 500 bis 1500 Patienten.
	nicht vorbehandelt	1508–1804 ^a	
	Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	694–830 ^a	
	Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor davon:	815–974 ^a	
	Geschlecht weiblich	ca. 45 % ^b	
	Geschlecht männlich	ca. 55 % ^b	
	vorbehandelt	936–1478 ^a	
a: Angaben des pU b: Die Schätzung beruht auf Angaben im Dossier zur geschlechterspezifischen Inzidenz und den geschlechterspezifischen Todesfällen. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab		erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	163 401,76	Die Angaben des pU beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten, die nach der Hilfstaxe anfallen. Bei Lomustin bleiben die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben, unberücksichtigt. Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen bei einigen Therapien weitere zusätzliche GKV- Kosten an. Lomustin muss laut Fachinformation mit einem anderen Wirkstoff kombiniert werden. Angaben zu den daraus entstehenden Kosten fehlen im Dossier.
Ipilimumab		nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einem BRAF-V600- wildtyp Tumor	74 281,52	
Vemurafenib		nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einem BRAF-V600- mutierten Tumor	93 108,37	
Patienten- individuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksich- tigung des Zulassungs- status und der jeweiligen Vorthherapie ^b	Cobimertinib + Vemurafenib	vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	180 952,49	
	Dabrafenib + Trametinib		196 129,59	
	Dabrafenib		91 067,99	
	Dacarbazin		5317,07– 13 071,30	
	Ipilimumab		74 281,52	
	Lomustin (+ einen Kombinations- partner)		926,42–1158,02 (+ Kosten für einen Kombi- nationspartner)	
	Nivolumab		108 311,32	
	Pembrolizumab		145 263,64	
	Trametinib		105 061,60	
	Vemurafenib		93 108,37	
a: Angaben des pU b: Vom pU im Dossier dargestellte Wirkstoffe BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„In der aktuellen Fachinformation sind die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse genannt.

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

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

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

Patienten müssen während der Behandlung mit Nivolumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. Bei der Kombinationstherapie sollen Patienten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen, okulärem / uvealem Melanom, Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, Patienten, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer Anti-CTLA-4-Therapie stand, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät sowie Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

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

- Die Informationsbroschüre für den Arzt beinhaltet eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und konsequente Behandlung minimiert werden können. Weiterhin enthält sie eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen.*
- Die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an 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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 19.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A: Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen [online]. 10.07.2015 [Zugriff: 02.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-890/2015-07-10_Modul4A_Nivolumab.pdf.
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Version 2.0; Langversion; Konsultationsfassung [online]. 04.2016 [Zugriff: 19.05.2016]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Version 2.0; Langversion [online]. 07.2016 [Zugriff: 11.08.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLl_S3_Melanom_2016-08.pdf.
10. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5): v126-v132.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma; version 2.2016 [online]. 25.11.2015 [Zugriff: 19.05.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
12. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013; 369(2): 122-133.

13. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. *Br J Dermatol* 2014; 172(6): 1646-1650.
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
15. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd Edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
17. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-343.
18. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
19. 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 [online]. 07.01.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. 13.10.2015 [Zugriff: 30.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 331). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
21. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland: Neuerkrankungen (Inzidenz); C00-C97 Krebs gesamt ohne sonstige Tumoren der Haut (C44), incl. D09.0 und D41.4 [online]. In: GEKID-Atlas: Tabellenabfrage. 12.2014 [Zugriff: 25.11.2015]. URL: <http://www.gekid.de>.
22. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland [Präsentationsfolien]. 31. Deutscher Krebskongress; 20.02.2014; Berlin, Deutschland.
23. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: malignes Melanom; Krankheitsbild [online]. 30.04.2013 [Zugriff: 16.08.2016]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C43_02_20130605_krank.pdf.

24. Roche Pharma. Vemurafenib (Zelboraf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom; Modul 3A: zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 17.02.2012 [Zugriff: 16.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf.
25. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland [online]. 12.12.2013 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400127004.pdf?__blob=publicationFile.
26. Weide B, Faller C, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK et al. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. PLoS One 2013; 8(4): e63137.
27. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008; 26(4): 527-534.
28. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2012; 18(12): 3242-3249.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. 13.03.2014 [Zugriff: 15.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 209). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
30. Medac. Cecenu 40 mg Kapsel: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Roche. Cotellic 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Lipomed. Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 21.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. MSD. Keytruda 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Novartis Pharma. Mekinist Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2015 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

35. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln, Tafinlar 75 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

36. Roche. Zelboraf 240 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 05.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A– Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

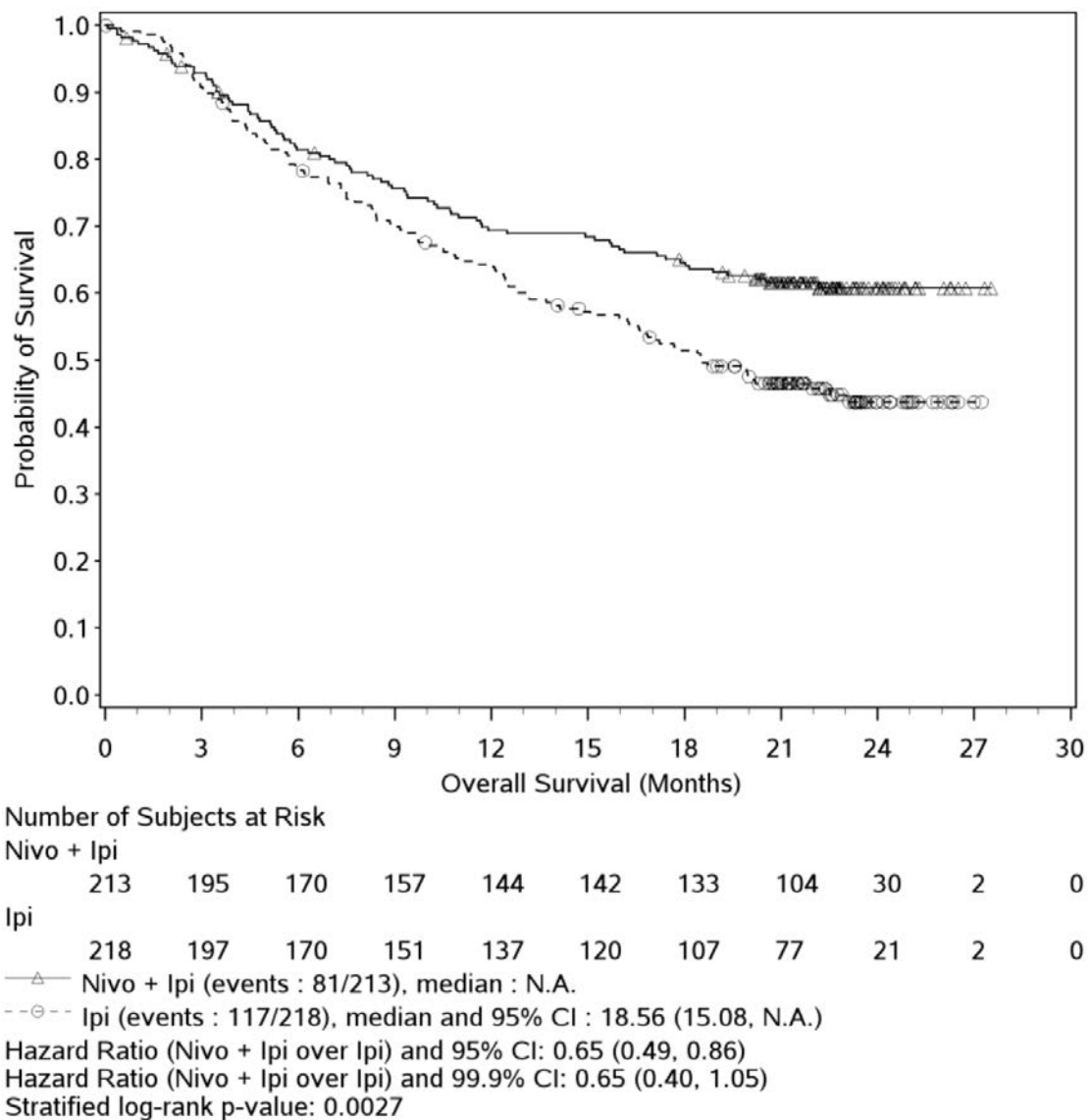


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus CA209-067 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor) – Datenschnitt vom 10.11.2015

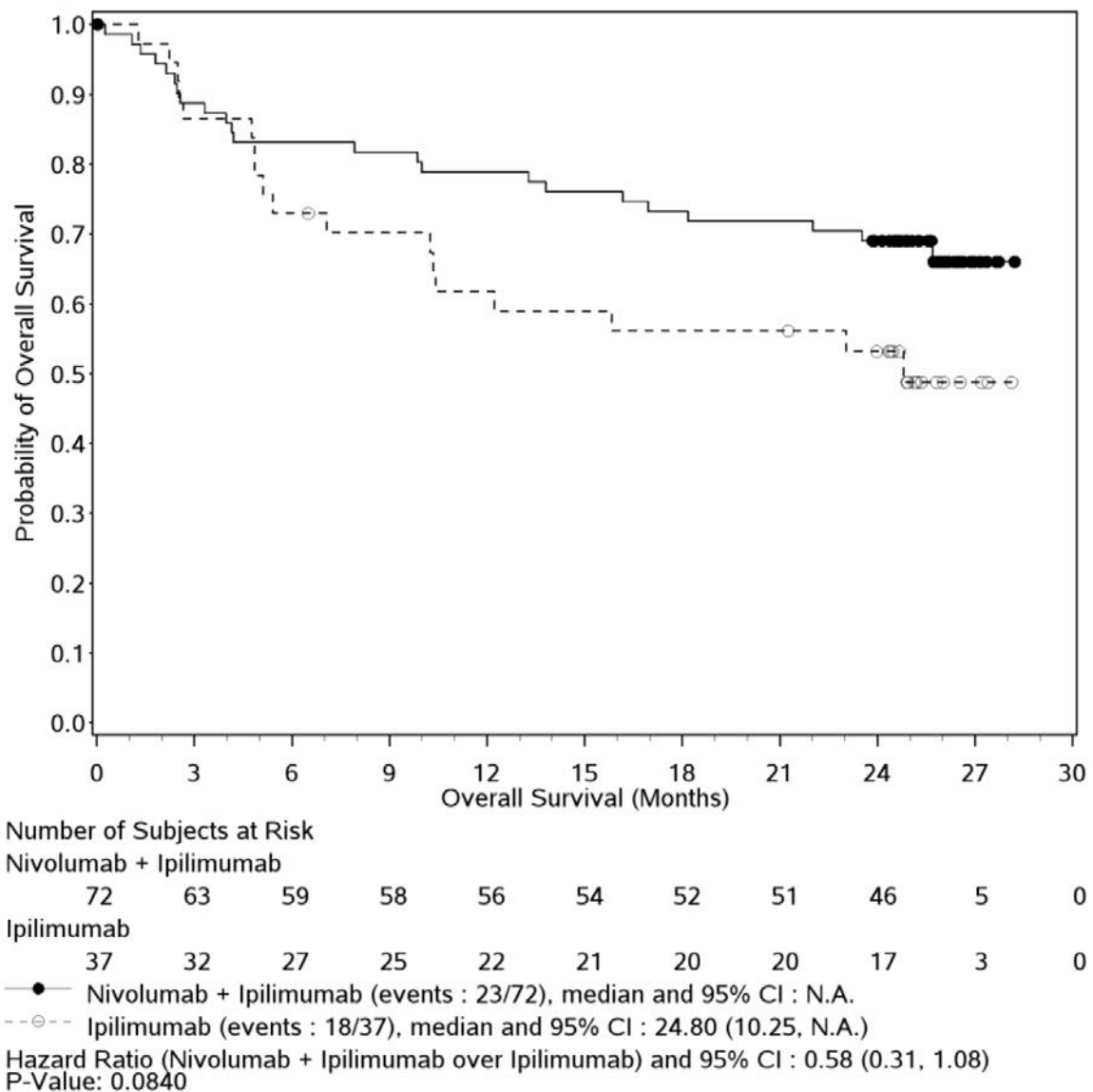


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus CA209-069 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor) – Datenschnitt vom 25.02.2016

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2)

Tabelle 25: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Studie CA209-069		
Gesamtrate UE^b	71 (100)	36 (97,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	60 (84,5)	32 (86,5)
Ermüdung	42 (59,2)	25 (67,6)
Fieber	20 (28,2)	9 (24,3)
Schüttelfrost	12 (16,9)	3 (8,1)
Ödem peripher	11 (15,5)	5 (13,5)
Schmerz	10 (14,1)	5 (13,5)
Asthenie	7 (9,9)	5 (13,5)
Brustkorbschmerz	3 (4,2)	4 (10,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	57 (80,3)	24 (64,9)
Ausschlag	32 (45,1)	11 (29,7)
Pruritus	27 (38,0)	11 (29,7)
Ausschlag makulo-papulös	13 (18,3)	4 (10,8)
Vitiligo	8 (11,3)	2 (5,4)
Ausschlag mit Juckreiz	2 (2,8)	4 (10,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55 (77,5)	32 (86,5)
Diarrhö	36 (50,7)	17 (45,9)
Übelkeit	22 (31,0)	15 (40,5)
Kolitis	16 (22,5)	4 (10,8)
Obstipation	15 (21,1)	11 (29,7)
Erbrechen	13 (18,3)	5 (13,5)
Abdominalschmerz	9 (12,7)	6 (16,2)
Untersuchungen	44 (62,0)	8 (21,6)
Aspartataminotransferase erhöht	21 (29,6)	3 (8,1)
Alaninaminotransferase erhöht	19 (26,8)	3 (8,1)
Lipase erhöht	10 (14,1)	2 (5,4)
Gewicht erniedrigt	8 (11,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (50,7)	13 (35,1)
Appetit vermindert	13 (18,3)	9 (24,3)
Dehydratation	11 (15,5)	2 (5,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Studie CA209-069		
Gesamtrate UE^b	71 (100)	36 (97,3)
Hyponatriämie	9 (12,7)	1 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (47,9)	22 (59,5)
Husten	15 (21,1)	12 (32,4)
Dyspnoe	13 (18,3)	8 (21,6)
Schmerzen im Oropharynx	2 (2,8)	4 (10,8)
Skellett Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	32 (45,1)	18 (48,6)
Arthralgie	10 (14,1)	6 (16,2)
Myalgie	7 (9,9)	5 (13,5)
Schmerz in einer Extremität	5 (7,0)	4 (10,8)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (39,4)	15 (40,5)
Kopfschmerz	14 (19,7)	5 (13,5)
Schwindelgefühl	6 (8,5)	4 (10,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (31,0)	12 (32,4)
Endokrine Erkrankungen	20 (28,2)	5 (13,5)
Hypothyreose	10 (14,1)	3 (8,1)
Hypophysitis	9 (12,7)	3 (8,1)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (28,2)	6 (16,2)
Schlaflosigkeit	13 (18,3)	5 (13,5)
Augenerkrankungen	17 (23,9)	2 (5,4)
Sehen verschwommen	9 (12,7)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (22,5)	5 (13,5)
Anämie	13 (18,3)	5 (13,5)
Gefäßerkrankungen	15 (21,1)	6 (16,2)
Herzkrankungen	10 (14,1)	4 (10,8)
a: MedDRA Version: 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt 04.09.2014 (6 Monate), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung.		
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige SUE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Studie CA209-069		
Gesamtrate SUE^b	44 (62,0)	14 (37,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (29,6)	5 (13,5)
Kolitis	13 (18,3)	3 (8,1)
Diarrhö	6 (8,5)	2 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (12,7)	3 (8,1)
Fieber	6 (8,5)	1 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (9,9)	1 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (9,9)	3 (8,1)
Pneumonitis	5 (7,0)	0 (0)
Untersuchungen	5 (7,0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,4)	2 (5,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	3 (8,1)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0)	2 (5,4)
a: MedDRA Version: 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Datenschnitt 04.09.2014 (6 Monate), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Studie CA209-069		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3–4^b	53 (74,6)	16 (43,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (21,1)	2 (5,4)
Ermüdung	5 (7,0)	1 (2,7)
Fieber	4 (5,6)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (11,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (28,2)	5 (13,5)
Diarrhö	6 (8,5)	4 (10,8)
Kolitis	12 (16,9)	2 (5,4)
Untersuchungen	20 (28,2)	4 (10,8)
Aspartataminotransferase erhöht	7 (9,9)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (12,7)	0 (0)
Lipase erhöht	8 (11,3)	1 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (12,7)	4 (10,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (8,5)	4 (10,8)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,6)	1 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (8,5)	1 (2,7)
Endokrine Erkrankungen	2 (2,8)	2 (5,4)
Hypophysitis	1 (1,4)	2 (5,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (5,6)	1 (2,7)
a: MedDRA Version: 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt 04.09.2014 (6 Monate), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. Patienten mit höchstem UE Schweregrad 5, die zuvor ein UE mit Grad 3 oder 4 hatten, werden nicht mitgezählt.		
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 4 % in mindestens einem Studienarm), – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Studie CA209-069		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE^b	32 (45,1)	3 (8,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (22,5)	2 (5,4)
Kolitis	12 (16,9)	1 (2,7)
Diarrhoe	3 (4,2)	1 (2,7)
Untersuchungen	4 (5,6)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (5,6)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (4,2)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	3 (4,2)	1 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (4,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (4,2)	0 (0)
Pneumonitis	3 (4,2)	0 (0)
a: MedDRA Version: 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Datenschnitt 04.09.2014 (6 Monate), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung der Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, 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 der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Wollina, Uwe	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?