

IQWiG-Berichte – Nr. 465

Nivolumab (Melanom) – Addendum zum Auftrag A16-35

Addendum

Auftrag: A16-68
Version: 1.0
Stand: 21.11.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (Melanom) – Addendum zum Auftrag A16-35

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.10.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-68

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Anke Schulz
- Beate Wieseler

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	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse	2
2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
3 Literatur	12
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der nachgelieferten Auswertungen der Studien CA209-067 und CA209-069, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor	2
Tabelle 2: Ergebnisse (spezifische UE) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt 9 bzw. 6 Monate)	4
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Studie CA209-069, Datenschnitt 24 Monate)	6
Tabelle 4: Ergebnisse (spezifische UE, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Studie CA209-069, Datenschnitt 24 Monate)	7
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt 9 bzw. 6 Monate)	8
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor	10
Tabelle 7: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067 (9-Monats-Datenschnitt)	13
Tabelle 8: Häufige SUE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067 (9-Monats-Datenschnitt)	15
Tabelle 9: Häufige schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4 (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067 (9-Monats-Datenschnitt)	16
Tabelle 10: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067, (9-Monats-Datenschnitt)	17
Tabelle 11: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069, (24-Monats-Datenschnitt)	18
Tabelle 12: Häufige SUE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069 (24-Monats-Datenschnitt)	21

Tabelle 13: Häufige schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4 (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069, (24-Monats-Datenschnitt)	22
Tabelle 14: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069 (24-Monats-Datenschnitt)	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
BRAF-V600-mut	BRAF-V600-mutiert
BRAF-V600-wt	BRAF-V600-Wildtyp
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.10.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-35 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Fragestellung 2 der Dossierbewertung (nicht vorbehandelte Patienten mit einem Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B[BRAF]-V600-Wildtyp[wt] Tumor) hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier zu Nivolumab in Modul 4 E [2] die Studien CA209-067 und CA209-069 vorgelegt. Er legte Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben für den 18-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und für den 24-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-069 vor. Vollständige Auswertungen zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere auch zu Nebenwirkungen, lagen hingegen nur für die frühen Datenschnitte der beiden Studien (9-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und 6-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-069) vor. Somit war das Ausmaß der Nebenwirkungen in der Dossierbewertung A16-35 [1] mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Als Konsequenz wurde die Aussagesicherheit des Ergebnisses herabgestuft.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [3] und nach der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier zu Nivolumab [2] hinausgehen. Der G-BA hat das IQWiG daher mit weiteren Auswertungen beauftragt.

Der Auftrag des G-BA bezieht sich konkret auf die Bewertung des Datenschnitts der Studie CA209-069 nach 24 Monaten und auf die Analyse der Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen (UE) in der Studie CA209-067 die der pU nach der mündlichen Anhörung geliefert hat.

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

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme und nach der mündlichen Anhörung hat der pU weitere Auswertungen der Studien CA209-067 und CA209-069 vorgelegt [4,5]. In Abschnitt 2.1 werden zunächst die nachgereichten Daten bewertet. Abschnitt 2.2 enthält die Schlussfolgerungen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A16-35 sowie der im vorliegenden Addendum bewerteten Daten.

2.1 Ergebnisse

Datengrundlage

Tabelle 1 gibt einen Überblick der vom pU nachgelieferten Daten.

Tabelle 1: Übersicht der nachgelieferten Auswertungen der Studien CA209-067 und CA209-069, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor

Studie Datenschnitt	Endpunkte ^a			
	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 4)	Spezifische UE
CA209-067 (N = 431)				
17.02.2015 (9 Monate)	ja	ja	ja	ja
10.11.2015 (18 Monate)	nein	nein	nein	nein
13.09.2016 (28 Monate)	nein	nein	nein	nein
CA209-069 (N = 109)				
04.09.2014 (6 Monate)	ja	ja	ja	ja
30.01.2015 (12 Monate)	nein	nein	nein	nein
25.02.2016 (24 Monate)	ja	ja	ja	ja
a: Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und nach der Anhörung vorgelegten Daten sind fett markiert. 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; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Für die Studie CA209-067 legt der pU UE Daten nach System Organ Class [SOC] und Preferred Term [PT]) für die Population der BRAF-V600-wt-Patienten für den Datenschnitt vom 17.02.2015 (9 Monate) vor. Die vorgelegten Auswertungen werden für die Darstellung häufiger und spezifischer UE herangezogen.

Darüber hinaus legt der pU UE-Auswertungen der Studie CA209-067 nach mindestens 28 Monaten Nachbeobachtung vor (Datenschnitt vom 13.09.2016). Dabei handelt es sich jedoch um Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie, Auswertungen der relevanten Teilpopulation, der BRAF-V600-wt-Patienten, liegen nicht vor. Somit können die 28-Monats-Daten für die größere Studie nicht für die Bewertung herangezogen werden.

Für die Studie CA209-069 legt der pU Analysen der Nebenwirkungen (Gesamtraten und UE Daten nach SOC und PT) für den Datenschnitt nach 24 Monaten vor (Datenschnitt vom 25.02.2016). Diese können für die Bewertung herangezogen werden, da es sich um Auswertungen der relevanten Teilpopulation (Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor) der Studie handelt.

In Anbetracht der Datenlage ist eine metaanalytische Auswertung der Nebenwirkungen zu den jeweils spätesten Datenschnitten der Studien CA209-067 (28 Monate) und CA209-069 (24 Monate) nicht möglich, somit können wie schon in der Dossierbewertung keine Aussagen zu dem Ausmaß der Nebenwirkungen über den gesamten Studienzeitraum gemacht werden.

Spezifische UE werden auf Grundlage der UE Daten nach SOC und PT für die Population der BRAF-V600-wt-Patienten für den Datenschnitt vom 17.02.2015 (9 Monate) der Studie CA209-067 und dem Datenschnitt vom 04.09.2014 (6 Monate) der Studie CA209-069 metaanalytisch ausgewertet. Auswertungen der spezifischen UE auf Grundlage des Datenschnitts der Studie CA209-069 nach 24 Monaten werden ergänzend dargestellt.

Die Auswertungen der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), der schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4) und der Abbrüche wegen UE in der Studie CA209-069 nach 24 Monaten werden ergänzend zu den bereits in der Dossierbewertung A16-35 [1] vorliegenden metaanalytischen Auswertungen dieser Endpunkte dargestellt.

Tabellen mit den Übersichten der häufigsten UE sind in Anhang A dargestellt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft. Zur Begründung siehe die Dossierbewertung A16-35 [1].

Ergebnisse zu spezifischen UE aus den frühen Datenschnitten der Studien CA209-067 und CA209-069

Die Darstellung spezifischer UE weicht von der Dossierbewertung A16-35 [1] ab. Der Grund ist, dass die Auswahl spezifischer UE für den vorliegenden Bericht im Vergleich zu der Dossierbewertung A16-35 auf einer breiteren Datengrundlage erfolgte (UE Daten nach SOC und PT für die Studien CA209-067 und CA209-069 zum 9- bzw. 6-Monats-Datenschnitt).

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zu den spezifischen UE.

Tabelle 2: Ergebnisse (spezifische UE) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt 9 bzw. 6 Monate)

Endpunktkategorie	Nivolumab + Ipilimumab		Ipilimumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Studie					
Nebenwirkungen^{c, d}					
Erbrechen (PT, UE)					
CA209-067	212	59 (27,8)	215	34 (15,8)	1,76 [1,21; 2,57]
CA209-069	71	13 (18,3)	37	5 (13,5)	1,35 [0,52; 3,51]
Gesamt ^e					1,70 [1,20; 2,41]; 0,003
Endokrine Erkrankungen (SOC, SUE)					
CA209-067	212	20 (9,4)	215	7 (3,3)	2,90 [1,25; 6,71]
CA209-069	71	3 (4,2)	37	1 (2,7)	1,56 [0,17; 14,51]
Gesamt ^e					2,68 [1,22; 5,89]; 0,014
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)					
CA209-067	212	20 (9,4)	215	8 (3,7)	2,54 [1,14; 5,63]
CA209-069	71	7 (9,9)	37	3 (8,1)	1,22 [0,33; 4,43]
Gesamt ^e					2,07 [1,05; 4,08]; 0,036
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUE)					
CA209-067	212	17 (8,0)	215	4 (1,9)	4,31 [1,47; 12,60]
CA209-069	71	2 (2,8)	37	0 (0)	2,64 [0,13; 53,58]
Gesamt ^e					4,08 [1,48; 11,20]; 0,006
Fatigue (PT, schwere UE [CTCAE Grad 3–4])					
CA209-067	212	12 (5,7)	215	3 (1,4)	4,06 [1,16; 14,17]
CA209-069	71	5 (7,0)	37	1 (2,7)	2,61 [0,32; 21,49]
Gesamt ^e					3,62 [1,23; 10,60]; 0,019
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE [CTCAE Grad 3–4])					
CA209-067	212	16 (7,5)	215	6 (2,8)	2,70 [1,08; 6,78]
CA209-069	71	8 (11,3)	37	0 (0)	8,97 [0,53; 151,27]
Gesamt ^e					3,03 [1,27; 7,27]; 0,013
Augenerkrankungen (SOC, UE)					
CA209-067		k. A.		k. A.	k. A.
CA209-069	71	17 (23,9)	37	2 (5,4)	4,43 [1,08; 18,15]; 0,017

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (spezifische UE) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt 9 bzw. 6 Monate) (Fortsetzung)

a: RR und KI: eigene Berechnung
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])
c: Angaben mit 30 Tage Nachbeobachtung nach Therapieabbruch
d: Angaben für den Datenschnitt 17.02.2015 (nach 9 Monaten) für die Studie CA209-067 und 04.09.2014 (nach 6 Monaten) für die Studie CA209-069
e: eigene Berechnung per Meta-Analyse
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

Für die Endpunkte:

- Erbrechen (PT, UE),
- endokrine Erkrankungen (SOC, SUE),
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE),
- Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUE),
- Fatigue (PT, schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) und
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE [CTCAE Grad 3–4])

zeigt sich in den Meta-Analysen der Studien CA209-067 und CA209-069 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Da diese Endpunkte jeweils als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt werden, ergibt sich für jeden dieser Endpunkte ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab. Für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UE) liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Da dieser Endpunkt ebenfalls als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt wird, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Ergänzende Darstellung der Analysen der Nebenwirkungen der Studie CA209-069 nach 24 Monaten

Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen die ergänzende Darstellung der Nebenwirkungen in der Studie CA209-069 nach 24 Monaten.

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Studie CA209-069, Datenschnitt 24 Monate)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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^{a, b}					
UE (ergänzend dargestellt)					
CA209-069	71	0,13 [0,07; 0,23] 71 (100)	37	0,20 [0,07; 0,39] 37 (100,0)	–
SUE					
CA209-069	71	2,60 [1,77; 4,40] 48 (67,6)	37	7,62 [2,86; n. e.] 21 (56,8)	1,41 [0,84; 2,37]; 0,187
Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)					
CA209-069	71	1,81 [1,41; 2,69] 58 (81,7)	37	4,11 [2,37; 15,61] 24 (64,9)	1,82 [1,12; 2,93]; 0,013
Abbruch wegen UE					
CA209-069	71	5,29 [3,06; n. e.] 32 (45,1)	37	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,1)	6,59 [2,02; 21,51]; < 0,001
a: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende), ohne Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung b: UE zum Datenschnitt 25.02.2016 (24-Monats-Datenschnitt) 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; 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 4: Ergebnisse (spezifische UE, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Studie CA209-069, Datenschnitt 24 Monate)

Endpunktkategorie	Nivolumab + Ipilimumab		Ipilimumab		Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Studie					
Nebenwirkungen ^{c, d}					
Erbrechen (PT, UE)	71	17 (23,9)	37	7 (18,9)	1,27 [0,58; 2,78]; 0,613
Endokrine Erkrankungen (SOC, SUE)	71	3 (4,2)	37	1 (2,7)	1,56 [0,17; 14,51]; 0,790
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	71	8 (11,3)	37	3 (8,1)	1,39 [0,39; 4,93]; 0,626
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUE)	71	2 (2,8)	37	0 (0)	2,64 [0,13; 53,58]; 0,404
Fatigue (PT, schwere UE [CTCAE Grad 3-4])	71	5 (7,0)	37	1 (2,7)	2,61 [0,32; 21,49]; 0,418
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE [CTCAE Grad 3-4])	71	9 (12,7)	37	0 (0)	10,03 [0,60; 167,65]; 0,025
Augenerkrankungen (SOC, UE)	71	20 (28,2)	37	2 (5,4)	5,21 [1,29; 21,09]; 0,005
a: RR und KI: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) c: Angaben mit 30 Tage Nachbeobachtung nach Therapieabbruch d: Angaben für den Datenschnitt vom 25.02.2016 (nach 24 Monaten) für die Studie CA209-069 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					

Die Analysen des Datenschnitts der Studie CA209-069 nach 24 Monaten zeigen, dass die Ergebnisse zu den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Abbruch wegen UE konsistent sind zu denen der Dossierbewertung A16-35 [1] und somit die Gesamtaussage zu diesen Endpunkten bestätigen. Für die spezifischen UE zeigt sich wie in der Meta-Analyse der frühen Auswertung jeweils eine Effektrichtung zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab, wobei der Effekt in der Einzelstudie nur für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) und Augenerkrankungen (SOC, UE) statistisch signifikant wird.

2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In der nachfolgenden Tabelle 5 wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Endpunkte zu spezifischen UE auf Endpunktebene dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt 9 bzw. 6 Monate)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Erbrechen (PT, UE)	18,3 % bis 27,8 % vs. 13,5 % bis 15,8 % RR: 1,70 [1,20; 2,41] RR: 0,59 [0,41; 0,83] ^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,8 \leq KI_o < 0,9$ höherer Schaden, Ausmaß gering
Endokrine Erkrankungen (SOC, SUE)	4,2 % bis 9,4 % vs. 2,7 % bis 3,3 % RR: 2,68 [1,22; 5,89] RR: 0,37 [0,17; 0,82] ^c p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden; Ausmaß beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	9,4 % bis 9,9 % vs. 3,7 % bis 8,1 % RR: 2,07 [1,05; 4,08] RR: 0,48 [0,25; 0,95] ^c p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden; Ausmaß gering
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUE)	2,8 % bis 8,0 % vs. 0 % bis 1,9 % RR: 4,08 [1,48; 11,20] RR: 0,25 [0,09; 0,68] ^c p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Fatigue (PT, schwere UE [CTCAE Grad 3–4])	5,7 % bis 7,0 % vs. 1,4 % bis 2,7 % RR: 3,62 [1,23; 10,60] RR: 0,28 [0,09; 0,81] ^c p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden; Ausmaß beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, (SOC, schwere UE [CTCAE Grad 3–4])	7,5 % bis 11,3 % vs. 0 % bis 2,8 % RR: 3,03 [1,27; 7,27]; RR: 0,33 [0,14; 0,79] ^c p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden; Ausmaß beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt 9 bzw. 6 Monate) (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: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
 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; Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall;; n. b: nicht berechnet; n. e: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt die positiven und negativen Effekte von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Ipilimumab unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Dossierbewertung A16-35 sowie des vorliegenden Addendums. Änderungen, die sich durch das vorliegende Addendum ergeben haben, sind kursiv dargestellt.

Tabelle 6: 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 ▪ <i>Endokrine Erkrankungen (SOC, SUE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</i> ▪ <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</i> ▪ <i>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</i> ▪ <i>Fatigue (PT, schwere UE [CTCAE Grad 3–4]): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</i> ▪ <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE [CTCAE Grad 3–4]): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</i>
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UE: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ <i>Erbrechen (PT, UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</i>
a: Es standen ausschließlich Daten aus der Studie CA209-067 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	

Im Vergleich zur Dossierbewertung A16-35 ergeben sich Hinweise auf zusätzliche negative Effekte maximal mit dem Ausmaß erheblich. Damit werden im Wesentlichen die Ergebnisse der Dossierbewertung A16-35 bestätigt, die ebenfalls einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes gezeigt hatte. Aussagen zu den Nebenwirkungen über den gesamten Studienzeitraum beider Studien sind weiterhin nicht möglich, da zu dem Datenschnitt vom 13.09.2016 (28 Monate) der Studie CA209-067 keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorliegen. Die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A16-35 ändert sich nicht: Für Männer mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) nicht vorbehandeltem BRAF-V600-wt-Melanom ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Frauen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) nicht vorbehandeltem BRAF-V600-wt-Melanom ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch maximal beträchtlich sein kann.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-35 [online]. 12.09.2016 [Zugriff: 02.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 432). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-35_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 07.06.2016 [Zugriff: 02.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07_Modul4E_Nivolumab.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 432: Nivolumab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-35. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen; Nachreichung zur mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 31.10.2016.
5. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen als Anhang zur Stellungnahme [unveröffentlicht]. 06.10.2016.
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.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 7: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067 (9-Monats-Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Ipilimumab N = 215
Studie CA209-067 (Datenschnitt vom 17.02.2015, 9 Monate)		
Gesamtrate UE^b	211 (99,5)	213 (99,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	161 (75,9)	164 (76,3)
Diarrhoe	103 (48,6)	101 (47,0)
Übelkeit	81 (38,2)	52 (24,2)
Erbrechen	59 (27,8)	34 (15,8)
Obstipation	42 (19,8)	45 (20,9)
Abdominalschmerz	30 (14,2)	38 (17,7)
Kolitis	28 (13,2)	27 (12,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	167 (78,8)	149 (69,3)
Ermuedung	102 (48,1)	93 (43,3)
Fieber	70 (33,0)	37 (17,2)
Asthenie	31 (14,6)	19 (8,8)
Oedem peripher	22 (10,4)	22 (10,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	146 (68,9)	145 (67,4)
Pruritus	73 (34,4)	96 (44,7)
Ausschlag	67 (31,6)	48 (22,3)
Ausschlag makulo-papuloes	23 (10,8)	30 (14,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	96 (45,3)	94 (43,7)
Arthralgie	39 (18,4)	33 (15,3)
Rueckenschmerzen	20 (9,4)	28 (13,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	99 (46,7)	88 (40,9)
Husten	44 (20,8)	42 (19,5)
Dyspnoe	44 (20,8)	32 (14,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	98 (46,2)	83 (38,6)
Erkrankungen des Nervensystems	89 (42,0)	88 (40,9)
Kopfschmerz	44 (20,8)	40 (18,6)
Schwindelgefuehl	23 (10,8)	18 (8,4)
Untersuchungen	106 (50,0)	69 (32,1)
Alaninaminotransferase erhöht	40 (18,9)	12 (5,6)
Aspartataminotransferase erhoeht	38 (17,9)	13 (6,0)
Lipase erhoeht	29 (13,7)	17 (7,9)
Gewicht erniedrigt	25 (11,8)	12 (5,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067 (9-Monats-Datenschnitt) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Ipilimumab N = 215
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90 (42,5)	76 (35,3)
Appetit vermindert	57 (26,9)	46 (21,4)
Psychiatrische Erkrankungen	47 (22,2)	51 (23,7)
Schlaflosigkeit	25 (11,8)	31 (14,4)
Endokrine Erkrankungen	64 (30,2)	20 (9,3)
Hypothyreose	34 (16,0)	8 (3,7)
Gefäßerkrankungen	42 (19,8)	36 (16,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (16,0)	37 (17,2)
Anaemie	18 (8,5)	29 (13,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22 (10,4)	35 (16,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (4,7)	22 (10,2)
a: MedDRA Version: 17.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet.		
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 8: Häufige SUE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067 (9-Monats-Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Ipilimumab N = 215
Studie CA209-067 (Datenschnitt vom 17.02.2015, 9 Monate)		
Gesamtrate SUE^b	148 (69,8)	114 (53,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	56 (26,4)	47 (21,9)
Kolitis	23 (10,8)	21 (9,8)
Diarrhoe	22 (10,4)	18 (8,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (15,1)	11 (5,1)
Fieber	13 (6,1)	5 (2,3)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (5,2)	28 (13,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	8 (3,8)	20 (9,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (8,5)	16 (7,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (9,4)	8 (3,7)
Endokrine Erkrankungen	20 (9,4)	7 (3,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (8,0)	4 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (6,1)	5 (2,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (6,1)	5 (2,3)
a: MedDRA Version: 17.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet.		
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 9: Häufige schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4 ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067 (9-Monats-Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Ipilimumab N = 215
Studie CA209-067 (Datenschnitt vom 17.02.2015, 9 Monate)		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3–4^b	146 (68,9)	122 (56,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (21,7)	47 (21,9)
Diarrhoe	20 (9,4)	20 (9,3)
Kolitis	18 (8,5)	19 (8,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (10,8)	13 (6,0)
Ermüdung	12 (5,7)	3 (1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (7,5)	6 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (9,0)	6 (2,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (9,9)	17 (7,9)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (5,7)	11 (5,1)
Untersuchungen	62 (29,2)	26 (12,1)
Alaninaminotransferase erhöht	19 (9,0)	6 (2,8)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (7,5)	4 (1,9)
Lipase erhöht	24 (11,3)	11 (5,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (9,9)	20 (9,3)
Endokrine Erkrankungen	14 (6,6)	7 (3,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (2,4)	14 (6,5)
Anaemie	4 (1,9)	13 (6,0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (2,4)	19 (8,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (0,5)	12 (5,6)
a: MedDRA Version: 17.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet.		
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 10: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067, (9-Monats-Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 212	Ipilimumab N = 215
Studie CA209-067 (Datenschnitt vom 17.02.2015, 9 Monate)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE^b	87 (41,0)	45 (20,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (15,6)	28 (13,0)
Kolitis	20 (9,4)	17 (7,9)
Diarrhoe	14 (6,6)	12 (5,6)
Untersuchungen	20 (9,4)	2 (0,9)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (4,2)	2 (0,9)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (4,2)	2 (0,9)
Transaminasen erhöht	5 (2,4)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,4)	9 (4,2)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (0,9)	6 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (4,2)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (2,8)	1 (0,5)
a: MedDRA Version: 17.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet.		
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 11: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage

Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069, (24-Monats-Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Studie CA209-069 (Datenschnitt vom 25.02.2016, 24 Monate)		
Gesamtrate UE^b	71 (100)	37 (100)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61 (85,9)	33 (89,2)
Ermüdung	46 (64,8)	26 (70,3)
Fieber	21 (29,6)	12 (32,4)
Schüttelfrost	17 (23,9)	6 (16,2)
Ödem peripher	13 (18,3)	8 (21,6)
Asthenie	9 (12,7)	6 (16,2)
Schmerz	9 (12,7)	6 (16,2)
Brustkorbschmerz	5 (7,0)	5 (13,5)
Schleimhautentzündung	3 (4,2)	4 (10,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	56 (78,9)	33 (89,2)
Diarrhoe	41 (57,7)	20 (54,1)
Übelkeit	24 (33,8)	16 (43,2)
Obstipation	19 (26,8)	12 (32,4)
Erbrechen	17 (23,9)	7 (18,9)
Abdominalschmerz	14 (19,7)	9 (24,3)
Kolitis	15 (21,1)	3 (8,1)
Schmerzen Oberbauch	4 (5,6)	4 (10,8)
Flatulenz	2 (2,8)	4 (10,8)
Rektalblutung	1 (1,4)	4 (10,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	59 (83,1)	28 (75,7)
Pruritus	34 (47,9)	16 (43,2)
Ausschlag	36 (50,7)	13 (35,1)
Ausschlag makulo-papuloes	13 (18,3)	5 (13,5)
Vitiligo	8 (11,3)	2 (5,4)
Erythem	8 (11,3)	1 (2,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage
 Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-
 wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069, (24-Monats-
 Datenschnitt) (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab
	N = 71	N = 37
SOC ^a PT ^a		
Untersuchungen	54 (76,1)	15 (40,5)
Aspartataminotransferase erhöht	26 (36,6)	7 (18,9)
Alaninaminotransferase erhöht	24 (33,8)	6 (16,2)
Lipase erhöht	16 (22,5)	3 (8,1)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (15,5)	4 (10,8)
Amylase erhöht	10 (14,1)	1 (2,7)
Gewicht erniedrigt	9 (12,7)	1 (2,7)
Bilirubin im Blut erhöht	8 (11,3)	1 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	41 (57,7)	26 (70,3)
Husten	18 (25,4)	17 (45,9)
Dyspnoe	16 (22,5)	11 (29,7)
Schmerzen im Oropharynx	5 (7,0)	5 (13,5)
Pneumonitis	8 (11,3)	2 (5,4)
Nasenverstopfung	5 (7,0)	4 (10,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (60,6)	19 (51,4)
Appetit vermindert	16 (22,5)	12 (32,4)
Hyponatriämie	15 (21,1)	4 (10,8)
Dehydratation	12 (16,9)	3 (8,1)
Hypalbuminämie	6 (8,5)	7 (18,9)
Hypokaliämie	7 (9,9)	5 (13,5)
Hyperglykämie	5 (7,0)	4 (10,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	39 (54,9)	21 (56,8)
Arthralgie	11 (15,5)	7 (18,9)
Myalgie	9 (12,7)	9 (24,3)
Rückenschmerzen	11 (15,5)	4 (10,8)
Schmerz in einer Extremität	9 (12,7)	5 (13,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	8 (11,3)	2 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	35 (49,3)	19 (51,4)
Kopfschmerz	20 (28,2)	7 (18,9)
Schwindelgefühl	10 (14,1)	5 (13,5)
Geschmacksstörung	9 (12,7)	1 (2,7)
periphere sensorische Neuropathie	3 (4,2)	4 (10,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage
Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-
wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069, (24-Monats-
Datenschnitt) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (42,3)	14 (37,8)
Infektion der oberen Atemwege	4 (5,6)	4 (10,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (29,6)	13 (35,1)
Anaemie	17 (23,9)	11 (29,7)
Gefäßerkrankungen	23 (32,4)	11 (29,7)
Hypotonie	8 (11,3)	5 (13,5)
Psychiatrische Erkrankungen	24 (33,8)	9 (24,3)
Schlaflosigkeit	16 (22,5)	6 (16,2)
Endokrine Erkrankungen	21 (29,6)	6 (16,2)
Hypothyreose	13 (18,3)	5 (13,5)
Hypophysitis	9 (12,7)	3 (8,1)
Herzerkrankungen	15 (21,1)	8 (21,6)
Augenerkrankungen	20 (28,2)	2 (5,4)
Sehen verschwommen	10 (14,1)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (8,5)	4 (10,8)
a: MedDRA Version: 18.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. 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 12: Häufige SUE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage
Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-
wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069 (24-Monats-
Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Studie CA209-069 (Datenschnitt vom 25.02.2016, 24 Monate)		
Gesamtrate SUE^b	46 (64,8)	16 (43,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (29,6)	6 (16,2)
Kolitis	11 (15,5)	2 (5,4)
Diarrhö	6 (8,5)	3 (8,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (11,3)	3 (8,1)
Pneumonitis	5 (7,0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (8,5)	4 (10,8)
Fieber	5 (7,0)	2 (5,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (11,3)	2 (5,4)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (4,2)	4 (10,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (2,8)	2 (5,4)
Untersuchungen	6 (8,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (4,2)	2 (5,4)
Gefäßerkrankungen	2 (2,8)	2 (5,4)
Hypotonie	0 (0)	2 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,4)	2 (5,4)
a: MedDRA Version: 18.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. 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 13: Häufige schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4 ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069, (24-Monats-Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Studie CA209-069 (Datenschnitt vom 25.02.2016, 24 Monate)		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3–4^b	56 (78,9)	18 (48,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (16,9)	3 (8,1)
Ermüdung	5 (7,0)	1 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (28,2)	6 (16,2)
Diarrhoe	8 (11,3)	5 (13,5)
Kolitis	10 (14,1)	1 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (12,7)	0 (0)
Ausschlag	5 (7,0)	0 (0)
Untersuchungen	23 (32,4)	6 (16,2)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (12,7)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	11 (15,5)	0 (0)
Lipase erhöht	9 (12,7)	1 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (9,9)	4 (10,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (15,5)	5 (13,5)
Hyponatriämie	4 (5,6)	1 (2,7)
Dehydratation	2 (2,8)	2 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (7,0)	2 (5,4)
Synkope	1 (1,4)	2 (5,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (11,3)	2 (5,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (5,6)	2 (5,4)
Gefäßerkrankungen	7 (9,9)	2 (5,4)
Hypotonie	3 (4,2)	2 (5,4)
Endokrine Erkrankungen	2 (2,8)	2 (5,4)
Hypophysitis	1 (1,4)	2 (5,4)
a: MedDRA Version: 18.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. 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 14: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069 (24-Monats-Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 71	Ipilimumab N = 37
Studie CA209-069 (Datenschnitt vom 25.02.2016, 24 Monate)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE^b	32 (45,1)	3 (8,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (21,1)	2 (5,4)
Kolitis	10 (14,1)	0 (0)
Autoimmune Kolitis ^c	2 (2,8)	1 (2,7)
Diarrhoe	2 (2,8)	1 (2,7)
Untersuchungen	5 (7,0)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (7,0)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	4 (5,6)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	3 (4,2)	1 (2,7)
Hypophysitis	1 (1,4)	1 (2,7)
Hypothyreose	2 (2,8)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (4,2)	0 (0)
Paraesthesie	2 (2,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (4,2)	0 (0)
Pneumonitis	3 (4,2)	0 (0)
a: MedDRA Version: 18.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet.		
c: Die Bezeichnung ist kein MedDRA Term.		
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		