

IQWiG-Berichte – Nr. 331

**Nivolumab –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-27
Version: 1.0
Stand: 13.10.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.07.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-27

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)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:

- Helmut Hörn
- Andreas Gerber-Grote
- Michaela Florina Kerekes
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Cornelia Rüdiger
- Anke Schulz
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Nivolumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Nivolumab, Melanoma, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
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 Fragestellungen	11
2.3 Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	18
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	18
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	18
2.4 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor	19
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	19
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	19
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	20
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	28
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	28
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.4.2.3 Ergebnisse.....	32
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	36
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	40
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	43
2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten	45
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)	45
2.5.1.1 Eingeschlossene Studien.....	45

2.5.1.2	Studiencharakteristika.....	46
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	51
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3).....	52
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3).....	52
2.6	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	54
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	55
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	55
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	55
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	55
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	56
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	59
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	59
2.7.2.3.2	Studienpool	61
2.7.2.3.2.1	Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor eine BRAF-V600-Mutation aufweist (BRAF-V600-mut)	61
2.7.2.3.2.2	Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor keine BRAF-V600-Mutation aufweist (BRAF-V600-wt).....	62
2.7.2.3.2.3	Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten.....	62
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population (Fragestellung 2)	64
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2).....	65
2.7.2.4.3	Ergebnisse (Fragestellung 2).....	66
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	73
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	73
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	73
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	73
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	73
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	75
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	77
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	77

2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	78
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	78
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	79
3	Kosten der Therapie	80
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	80
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	80
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	80
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	80
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	83
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	83
3.2.1	Behandlungsdauer	84
3.2.2	Verbrauch	84
3.2.3	Kosten.....	84
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	84
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	84
3.2.6	Versorgungsanteile	84
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	85
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	86
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	86
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	86
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	86
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	87
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	87
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	88
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	89
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
6	Literatur	92
	Anhang A – Ergänzende Angaben zur Fragestellung 1.....	96
	Anhang B – Ergänzende Darstellung der Studie CA209-067 zur Fragestellung 2	101

B.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Ergänzung zur Fragestellung 2).....	101
B.1.1 Eingeschlossene Studien	101
B.1.2 Studiencharakteristika	102
B.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Ergänzung zur Fragestellung 2).....	110
B.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	110
B.2.2 Verzerrungspotenzial	111
B.2.3 Ergebnisse	112
B.3 Schlussfolgerung (Ergänzung zur Fragestellung 2).....	112
B.4 Liste der eingeschlossenen Studie (Ergänzung zur Fragestellung 2)	113
Anhang C – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Fragestellung 2, Nivolumab vs. Dacarbazin).....	114
Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2, Nivolumab vs. Dacarbazin).....	115
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	3
Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab.....	11
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib	14
Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	19
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	21
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	22
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	24
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich; therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin	26
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin.....	27
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	28
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	30
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin.....	31
Tabelle 15: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin	33
Tabelle 16: Ergebnisse (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin	34
Tabelle 17: Subgruppen (dichotome Endpunkte): RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin.....	38
Tabelle 18: Verlauf des Effekts zum Gesamtüberleben: RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin	39
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	41
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor.....	42

Tabelle 21: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Patienten, Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes	46
Tabelle 22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Patienten, Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes.....	47
Tabelle 23: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Patienten, Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes.....	48
Tabelle 24: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Patienten, Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes.....	49
Tabelle 25: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	54
Tabelle 26: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	87
Tabelle 27: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	88
Tabelle 28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	89
Tabelle 29: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib.....	96
Tabelle 30: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib	98
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib.....	99
Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsmerkmale) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib	100
Tabelle 33: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab.....	101
Tabelle 34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab	103
Tabelle 35: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab	104
Tabelle 36: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab	106
Tabelle 37: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab	107
Tabelle 38: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab	108
Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab	109
Tabelle 40: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab.....	111

Tabelle 41: Häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) 30 Tage Nachbeobachtung – therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin.....	115
Tabelle 42: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) 30 Tage Nachbeobachtung – therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin.....	117
Tabelle 43: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) 30 Tage Nachbeobachtung – therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	118
Tabelle 44: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) 30 Tage Nachbeobachtung – therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin	119

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter
Vergleich: Nivolumab vs. Dacarbazin, Studie CA209-066 114

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf)
BRAF-V600-mut	BRAF-V600-mutiert
BRAF-V600-wt	BRAF-V600-wildtyp
CRF	case report form (Fallberichtsbogen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen
DMC	Data Monitoring Committee (Datenkontrollkomitee)
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
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	hazard ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
IVRS	inactive voice response system
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PT	preferred term (bevorzugte Benennung)
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
SEER17	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	system organ class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2015 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 bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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 15.07.2015 übermittelt.

Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab 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 folgenden 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab ^b
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. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.
b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A ergänzend dargestellt (siehe Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung).
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus

Die 3 Fragestellungen werden unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bearbeitet. Dabei werden im Folgenden Patienten, deren Tumor Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (BRAF)-V600-Mutation-positiv ist, als „Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten (mut) Tumor“ bezeichnet. Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, werden als „Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp (wt) Tumor“ bezeichnet.

Der Ausdruck „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie“ wird zur besseren Lesbarkeit im Folgenden durch „Therapie nach Wahl des Arztes“ ersetzt.

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

Ergebnisse

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

Fragestellung 1 betrifft den Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib vor.

Indirekter Vergleich

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber Vemurafenib über Dacarbazin als Brückenkomparator durch und schließt hierfür die Studie CA209-066 mit Nivolumab und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib ein.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich eignet sich nicht, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab vs. Vemurafenib abzuleiten.

Zum einen wurden in die Studie CA209-066 nur Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor eingeschlossen, die damit nicht den Patienten der Fragestellung entsprechen. Nach Ansicht des pU hat der BRAF-V600-Mutationsstatus jedoch keine Auswirkungen auf den Therapieerfolg unter Nivolumab und Dacarbazin. Die von ihm vorgelegten Quellen können aber die Zweifel an der Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und Dacarbazin vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms nicht ausräumen.

Unabhängig von dieser Frage ist die Ähnlichkeit der Studien CA209-066 und BRIM3 nicht gegeben. Dies zeigt sich an den deutlichen Unterschieden der Ergebnisse bei Endpunkten zu den Nebenwirkungen zwischen den Dacarbazin-Armen der beiden Studien. So berichteten in der Studie CA209-066 (BRAF-V600-wt) 78 (38 %) der 205 Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), in der Studie BRIM3 (BRAF-V600-mut) hingegen nur 45 (16 %) der 282 Patienten. In der Studie CA209-066 brachen 24 (12 %) der Patienten im Dacarbazin-Arm die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) ab, in der Studie BRIM3 hingegen nur 12 (4 %) Patienten. Damit ist die für indirekte Vergleiche voraussetzende Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Brückenkomparator in den beiden Studien zumindest für diese beiden Endpunkte nicht gegeben. Somit liegen keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom vor.

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

Fragestellung 2 betrifft den Vergleich von Nivolumab vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin oder Ipilimumab) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Dem pU folgend wurde der Vergleich Nivolumab vs. Dacarbazin zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für Fragestellung 2 wurde die Studie CA209-066 eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Die Studie CA209-066 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, zweiarmige Parallelgruppenstudie mit therapienaiven erwachsenen Patienten mit einem BRAF-V600-wt Melanom (nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV gemäß American Joint Committee on Cancer [AJCC]). Es wurden 418 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 210 Patienten in den Nivolumab-Arm und 208 Patienten in den Dacarbazin-Arm. Die randomisierte Studienbehandlung entsprach den Anforderungen in den Fachinformationen für Nivolumab und Dacarbazin.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben und sekundäre Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus und UE.

Für die Studie CA209-066 waren 2 Datenschnitte geplant. Die Studie wurde jedoch vorher aufgrund eines ungeplanten Datenschnitts wegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes im Gesamtüberleben zugunsten von Nivolumab vorzeitig beendet und zum 01.07.2014 entblindet und den Patienten des Dacarbazin-Arms eine Weiterbehandlung mit Nivolumab erlaubt (Treatment-Switching). Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dem Datenschnitt vom 24.06.2014 und umfasst daher Daten, die noch nicht von der Entblindung und vom Treatment-Switching betroffen sind.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie CA209-066 wurde auf Studienebene als niedrig erachtet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Diese Einstufung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Studie aufgrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einer ungeplanten Analyse vorzeitig beendet wurde. Für die übrigen Nutzenendpunkte (Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität) liegen aufgrund des geringen Anteils (ca. 62 % der randomisierten Patienten) der ausgewerteten Patienten keine verwertbaren Ergebnisse vor. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen können aufgrund des hier erfassten hohen Anteils von Ereignissen, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, lediglich qualitativ beurteilt werden, weshalb für sie eine regelhafte Bestimmung des Verzerrungspotenzials entfiel.

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Dacarbazin.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (Interaktionstest: $p = 0,187$). Daher war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Männern und Frauen sinnvoll. Die Subgruppenanalysen ergeben für Männer einen Hinweis auf und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin.

Morbidität

Für die Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30) und den Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die in Modul 4 A vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Grad ≥ 3)] und Therapieabbruch wegen UE) sind aufgrund des hohen Anteils von erfassten Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar. So ist beispielsweise die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) mit den bevorzugten Benennungen (PT) Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom die mit Abstand häufigste Kategorie der SUE. Auch bei den Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind diese Ereignisse häufig aufgetreten. Für eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin wären UE-Auswertungen ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankungen notwendig gewesen. Auf Basis geeigneter Auswertungen wäre dann auch eine Abwägung von Nutzen und Schaden von Nivolumab gegenüber Dacarbazin möglich.

Da also die vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen aus den oben genannten Gründen nicht verwertbar sind, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die UE lediglich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen der häufigen UE getroffen. Aus den häufigen UE wurden UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen extrahiert und interpretiert.

Die Durchsicht der naiven Proportionen ergab keine Indizien, dass der beobachtete Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Auswertungen zu Nebenwirkungen grundsätzlich infrage zu stellen wäre. Insgesamt lassen sich die jeweiligen Gesamtraten aufgrund der Verzerrung durch die Erfassung des Fortschreitens der Grunderkrankungen nicht interpretieren. Daher lässt sich auch ein möglicher Vorteil für Nivolumab, wie ihn der pU auf der Basis seiner Hazard-Ratio(HR)-Auswertungen ableitet, nicht bestätigen. Dennoch deuten die naiven Proportionen insgesamt und für die meisten Ereignisse mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen eher auf einen Vorteil zugunsten von Nivolumab hin. Insgesamt lässt sich aber auf Basis der qualitativen Beurteilung der SUE, schweren UE [CTCAE-Grad ≥ 3] und des Therapieabbruchs wegen UE weder ein höherer noch ein geringerer Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin ausschließen.

Insgesamt ergibt sich auf Basis der vorliegenden Auswertungen für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

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

Der pU legt eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor; dies ist die Studie CA209-037. Die Studie CA209-037 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie mit Nivolumab im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes. In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom eingeschlossen, die bereits wegen des fortgeschrittenen Melanoms behandelt wurden.

Für den Vergleichs-Arm der Studie CA209-037 standen für die Therapie nach Wahl des Arztes nur die 2 chemotherapeutischen Optionen (Dacarbazin als Monotherapie oder Carboplatin + Paclitaxel als Kombinationstherapie) zur Verfügung. Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel ist in Deutschland nicht für die Behandlung des Melanoms zugelassen und kommt daher als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage. Es bleibt die Monotherapie mit Dacarbazin als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der Vorbehandlung der Patienten in der Studie kann davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der Studie für diese Patienten nur eine Chemotherapie als Therapieoption infrage kam, sodass Dacarbazin für die Patienten der Studie als hinreichende Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden kann.

Die relevante Teilpopulation der Studie CA209-037 besteht demnach aus den Patienten, die im Vergleichsarm mit Dacarbazin behandelt wurden, und im Nivolumab-Arm aus den Patienten, für die Dacarbazin vorgesehen war, falls sie dem Vergleichsarm zugeordnet worden wären. Dies sind 111 (40,8 %) der 272 Patienten im Nivolumab-Arm und 56 (42,1 %) der 133 Patienten im Vergleichsarm.

Die Auswertungen, die der pU für diese Studie vorgelegt hat, sind jedoch nicht verwertbar. Dies ist darin begründet, dass der pU durch die Selektion der Teilpopulation, die gemäß deutschem Zulassungsstatus (alle 272 Patienten im Nivolumab-Arm und die 56 Patienten im Vergleichsarm, die Dacarbazin erhielten) behandelt wurde, die Randomisierung aufgehoben hat. Daher sind die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie CA209-037 nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Abweichend davon hält der pU die Studie für ungeeignet, weil sie zu hoch verzerrt sei. Er benennt als weitere, verzerrende Faktoren unterschiedlich hohe Abbruchquoten in den Behandlungs-Armen, unterschiedliche Verteilung der prognostischen Faktoren in den Studienarmen trotz Randomisierung sowie die Möglichkeit des Wechsels zu einer Anti-Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-Antikörper-Therapie im Dacarbazin-Arm. Da im Dossier für den Nivolumab-Arm nur Daten der gesamten Patientenpopulation vorliegen, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die verzerrenden Aspekte in der Studie tatsächlich so tiefgreifend sind, dass eine Interpretation der Daten nicht mehr möglich ist.

Da der pU das Verzerrungspotenzial der Studie CA209-037 als zu hoch erachtet, zieht er Daten aus den Studien der Fragestellungen 1 und 2 zur Ableitung eines Zusatznutzen von Nivolumab für vorbehandelte Patienten heran. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da sich die Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten nicht ohne weiteres auf vorbehandelte Patienten übertragen lassen.

Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten vor.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

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

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor verbleiben in der Gesamtschau positive Effekte. Für die Nebenwirkungen ist aufgrund der Datenlage nicht klar, ob positive oder negative Effekte vorliegen. Es gibt aber keine Indizien dafür, dass der positive Effekt beim Gesamtüberleben grundsätzlich infrage zu stellen wäre. Da sich durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für Männer und Frauen.

Zusatznutzen für die Männer

Für die Männer gibt es auf der Seite der positiven Effekte einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Darüber hinaus liegen keine verwertbaren Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass weitere Auswertungen zeigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben vollständig aufgewogen würde. Aufgrund der Unsicherheit bei der Interpretation der Nebenwirkungen ist eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden nicht möglich. Zudem gibt es auch keine anderen Ergebnisse, die zu einer Abwägung beitragen können, da die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht verwertbar sind. Daher wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf „beträchtlich“ herabgestuft.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Männer, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Zusatznutzen für die Frauen

Für die Frauen gibt es auf der Seite der positiven Effekte einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Darüber hinaus liegen keine verwertbaren Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass weitere Auswertungen zeigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben vollständig aufgewogen würde, insbesondere da die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0,95) direkt auf der Grenze zwischen den Ausmaßen „beträchtlich“ und „gering“ liegt. Daher wurde das Ausmaß des Zusatznutzens trotz der Unsicherheit bei der Interpretation bei den Nebenwirkungen und den fehlenden Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht herabgestuft.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Frauen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Für vorbehandelte Patienten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes); ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt	
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab ^b	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
3	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A ergänzend dargestellt (siehe Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung).</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus</p>				

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

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab 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 folgenden 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab ^b
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. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.
b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A ergänzend dargestellt.
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus

Die 3 Fragestellungen werden unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bearbeitet und in den folgenden Abschnitten dargestellt:

- Abschnitt 2.3: Fragestellung 1 (Fragestellung A1 laut Modul 4 A)
 - Nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (BRAf)-V600-Mutation-positiv ist, im Folgenden als „Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten (mut) Tumor“ bezeichnet
- Abschnitt 2.4: Fragestellung 2 (Fragestellung A2-1 laut Modul 4 A)
 - Nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, im Folgenden als „Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp (wt) Tumor“ bezeichnet
- Abschnitt 2.5: Fragestellung 3 (Fragestellung A3 laut Modul 4 A)
 - Vorbehandelte Patienten

Bei der Bearbeitung der Fragestellung 2 wird die vom pU gewählte Vergleichstherapie (Dacarbazin) herangezogen, während für Fragestellung 3 abweichend vom pU zusätzlich zu den vom pU berücksichtigten Wirkstoffen Dacarbazin, Ipilimumab und Vemurafenib auch

Lomustin und Dabrafenib als Teil der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie berücksichtigt werden. Der Ausdruck „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie“ wird zur besseren Lesbarkeit im Folgenden durch „Therapie nach Wahl des Arztes“ ersetzt.

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor hat der pU ergänzend einen Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab vorgelegt. Diese Fragestellung (vom pU als „Vergleich A2-2“ bezeichnet) wurde ebenfalls ergänzend dargestellt (siehe Anhang B).

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

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

Fragestellung 1 betrifft den Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor.

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 09.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 06.05.2015)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 12.05.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.05.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.05.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 30.07.2015)

Direkter Vergleich

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine direkt vergleichenden Studien von Nivolumab vs. Vemurafenib identifiziert. Dies entspricht dem Befund des pU.

Indirekter Vergleich

In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] durch. Dabei wurde Nivolumab mit Vemurafenib über Dacarbazin als Brückenkomparator verglichen. Der pU identifizierte mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung die Studie CA209-066 mit Nivolumab [4] und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib [5].

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich eignet sich nicht, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab vs. Vemurafenib abzuleiten.

Im Folgenden wird begründet, weshalb sich der indirekte Vergleich nicht für Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab vs. Vemurafenib eignet. Hierzu werden zunächst die vom pU herangezogenen Studien dargestellt und im nächsten Schritt gezeigt, dass die beiden Studien nicht die für einen indirekten Vergleich notwendige Ähnlichkeitsannahme erfüllen.

Der Studienpool des pU ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-066	ja	ja	nein
BRIM3 (NO25026)	nein	nein	ja

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
 BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);
 BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 29 und Tabelle 30 in Anhang A beschreiben die Studien, die der pU in seinen indirekten Vergleich eingeschlossen hat.

Studien- und Interventionscharakteristika der Studie CA209-066

Die Studie CA209-066 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, zweiarmige Parallelgruppenstudie. Sie wurde in Australien, Europa, Israel sowie Latein- und Nordamerika durchgeführt. In der Studie wurden therapienaive erwachsene Patienten mit einem BRAF-V600-wt Melanom (nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV gemäß American Joint Committee on Cancer [AJCC]) eingeschlossen.

Es wurden 418 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 210 Patienten in den Nivolumab-Arm und 208 Patienten in den Dacarbazin-Arm. Die Kriterien des Anwendungsgebietes wurden für die in die Studie eingeschlossenen Patienten insgesamt als erfüllt angesehen. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die randomisierte Studienbehandlung entsprach den Anforderungen in den Fachinformationen für Nivolumab [6] und Dacarbazin [7].

Die Patienten beider Behandlungsarme konnten zusätzlich Begleitbehandlungen erhalten. Einschränkungen der Begleitbehandlung betrafen lediglich die Behandlung des Melanoms und die Gabe von Immunsuppressiva.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde fortgeführt bis mindestens eines der folgenden Abbruchkriterien eintrat:

- Widerruf der Einwilligungserklärung des 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 vertrag und nach Ansicht des Prüfarztes von ihr profitierte.

Das Auftreten eines Abbruchkriteriums führte nicht zur automatisch zur Entblindung der randomisierten Studienbehandlung. Im Verlauf der Studie wurde die randomisierte Studienbehandlung für 54 Patienten entblindet. Alle Entblindungen geschahen zum Sicherheitsmanagement oder der weiteren Therapieplanung.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben und sekundäre Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus und unerwünschte Ereignisse (UE).

Weitere Einzelheiten der Studie CA209-066 sind in Abschnitt 2.4.1.2 beschrieben.

Studien- und Interventionscharakteristika der Studie BRIM3

Die Studie BRIM3 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte zweiarmige Parallelgruppenstudie. Sie wurde in Australien / Neuseeland, Europa und Nordamerika durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem histologisch gesicherten, metastasierten Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß AJCC) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. Die Patienten sollten gemäß Einschlusskriterien der Studie nicht mit systemischen Krebsmedikamenten zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms vorbehandelt sein.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer Behandlung mit Vemurafenib (337 Patienten) oder Dacarbazin (338 Patienten) zugeteilt. Die Studienbehandlungen wurden gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung der beiden Fachinformationen entsprach [7,8].

Die Patienten beider Behandlungsarme konnten zusätzlich Begleitmedikationen erhalten. Die Begleitmedikation war nur bei der Behandlung des Melanoms eingeschränkt.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde fortgeführt bis mindestens eines der folgenden Abbruchkriterien eintrat:

- Widerruf der Einwilligungserklärung des Patienten,
- Sicherheitsbedenken (zum Beispiel Toxizität der Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grade 3 oder 4 trotz angemessener Dosisreduktion),
- Auftreten einer Progression.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie das Gesamtüberleben erhoben. Relevante sekundäre Endpunkte waren Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde nur das Gesamtüberleben in beiden Studien bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben, während in der Studie CA209-066 auch der Gesundheitszustand gemessen über die EQ-5D VAS so lange erhoben wurde. Alle anderen Endpunkte wurden nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung nur eine gewisse Zeit erhoben.

Auswertung und Datenschnitte

Für die Studie CA209-066 waren 2 Datenschnitte geplant. Der erste Datenschnitt hätte nach etwa 218 Todesfällen erfolgen sollen und der zweite Datenschnitt nach mindestens 312 Todesfällen. Nachdem 110 Patienten verstorben waren, wurde entschieden, die Studie aufgrund eines statistisch signifikanten Unterschiedes im Gesamtüberleben zugunsten von Nivolumab vorzeitig zu beenden und zu entblinden. Die vorzeitige Beendigung der Studie erfolgte aufgrund des Datenschnitts vom 23.05.2014. Es wurde eine weitere Analyse mit dem Datenschnitt vom 24.06.2014 durchgeführt, auf dem die vorliegende Nutzenbewertung basiert. Weitere Einzelheiten sind in Abschnitt 2.4.1.2 beschrieben.

Die Studie BRIM3 wurde auf Basis der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben in einer ersten Zwischenanalyse nach einem Jahr Studienlaufzeit (1. Datenschnitt am 30.12.2010) vorzeitig beendet. Vor diesem Zeitpunkt konnten die Patienten bei Progression auf eine Folgebehandlung des Melanoms wechseln, jedoch nicht von Dacarbazin auf Vemurafenib. Nach dem 1. Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms zusätzlich die Möglichkeit eines Behandlungswechsels (Treatment-Switching) in den Vemurafenib-Arm. Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Patienten nach dem 1. Datenschnitt weiter beobachtet und die Ergebnisse nach 2 weiteren Datenschnitten (2. Datenschnitt am 31.03.2011, 3. Datenschnitt am 03.10.2011) ausgewertet. Darüber hinaus liegen noch Auswertungen zum 4. und 5. Datenschnitt vor. Aus den Ergebnissen des 4. und 5. Datenschnitts können keine neuen Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin abgeleitet werden [9].

Relevanz der Studie CA209-066 für die Fragestellung 1

Die relevante Population für Fragestellung 1 umfasst Patienten, deren Tumor eine Mutation des BRAF-V600-Gens aufweist. In die Studie CA209-066 wurden aber nur Patienten eingeschlossen, die keine BRAF-V600-Mutation hatten. Damit entsprechen die Patienten der Studie CA209-066 nicht der Fragestellung 1. Nach Ansicht des pU hat der BRAF-V600-Mutationsstatus jedoch keine Auswirkung auf den Therapieerfolg unter Nivolumab und Dacarbazin. Er begründet dies für Nivolumab anhand der Ergebnisse der Studie CA209-067 [10], in die sowohl Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation eingeschlossen wurden, und anhand einer publizierten gepoolten Analyse 4 weiterer seiner Studien [11]. Für den Brückenkompator Dacarbazin legt der pU 2 weitere Publikationen vor [12,13]. Diese Quellen können aber die Zweifel an der Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und Dacarbazin vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms nicht ausräumen. So zeigt die vom pU zitierte gepoolte retrospektive Analyse [11] von 4 Nivolumab-Studien an vorbehandelten Patienten, dass sich die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) möglicherweise nach Tumor-Mutationsstatus unterscheiden: Unter Behandlung mit Nivolumab traten bei Patienten mit einem BRAF-V600-wt Melanom mehr schwere UE der CTCAE-Grade 3 und 4 auf (39 [11,7 %] von 334 Patienten) als bei Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom (3 [2,8 %] von 106 Patienten)².

Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien

Unabhängig von der Frage, ob der Mutationsstatus eine Rolle spielt, ist die Voraussetzung für einen adäquaten indirekten Vergleich – die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien – bei den Studien CA209-066 und BRIM3 auch durch andere Faktoren nicht erfüllt.

So zeigen sich in den Patientencharakteristika – abgesehen vom BRAF-Mutationsstatus – zunächst keine auffälligen Unterschiede zwischen den Studien (siehe auch Tabelle 31 und Tabelle 32 in Anhang A). Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Die Studien unterscheiden sich zwar beim Alter der Patienten: In der Studie CA209-066 liegt das mittlere Alter mit 62 und 64 Jahren circa 10 Jahre höher als in der Studie BRIM3 mit einem mittleren Alter von 53 und 55 Jahren. Dieser Unterschied allein würde jedoch nicht zwangsläufig dazu führen, die Studien als nicht vergleichbar einzustufen.

Dass die Ähnlichkeit der Studien dennoch nicht gegeben ist, zeigt sich in den deutlichen Unterschieden der Ergebnisse bei Endpunkten zu den Nebenwirkungen zwischen den Dacarbazin-Armen der beiden Studien. So berichteten in der Studie CA209-066 (BRAF-V600-wt) 78 (38 %) der 205 Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), in der Studie BRIM3 (BRAF-V600-mut) hingegen nur 45 (16 %) der 282 Patienten. In der Studie CA209-066 brachen 24 (12 %) der Patienten im Dacarbazin-Arm die Behandlung aufgrund eines UE ab, in der Studie BRIM3 hingegen nur 12 (4 %) Patienten. Damit ist die für indirekte Vergleiche vorauszusetzende Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum

² In der Analyse wurden jeweils nur unerwünschte Ereignisse betrachtet, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Behandlung vermutet wird, sogenannte „treatment-related adverse events“.

Brückenkomparator in den beiden Studien zumindest für diese beiden Endpunkte nicht gegeben. Daher sind die beiden Studien nicht ähnlich genug, um sie in einen gemeinsamen indirekten Vergleich einzuschließen, und der indirekte Vergleich nicht verwertbar. Dabei ist unerheblich, ob sich diese Unterschiede durch die Unterschiede im BRAF-V600-Mutationsstatus oder das Alter der Patienten (siehe Tabelle 31) erklären lassen oder ob sie von anderen Faktoren verursacht wurden. Ein Indiz für die Erklärung durch den BRAF-V600-Mutationsstatus könnten die im vorangegangenen Abschnitt dargestellten Unterschiede bei den Nebenwirkungen in der Analyse von Larkin [11] darstellen.

Aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit der Studien wird der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Somit liegen keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Es liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom vor. Deshalb gibt es für diese Patienten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Es liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom vor. Deshalb gibt es für diese Patienten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

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

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

Fragestellung 2 betrifft den Vergleich von Nivolumab vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin oder Ipilimumab) bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Dem pU folgend wurde der Vergleich Nivolumab vs. Dacarbazin zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und der Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab ergänzend dargestellt.

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 09.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 06.05.2015)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 12.05.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 30.07.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 6 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-066	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt 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 im Vergleich zu Dacarbazin für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor besteht aus der Studie CA209-066 und stimmt mit dem des pU überein.

Der pU hat zusätzlich die Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor ergänzend dargestellt. Diese Studie wird ebenfalls ergänzend dargestellt (siehe Anhang B).

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen der für die Fragestellung 1 eingeschlossenen Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-066	RCT, doppelblind, parallel	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit BRAF-V600-wt Melanom: nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV gemäß AJCC	Nivolumab (N = 210) Dacarbazin (N = 208)	Screening innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Behandlungsphase: bis zur Progression, bzw. nach der Progression, solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte oder bis zur Unverträglichkeit Beobachtungsphase: bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme	76 Zentren in Argentinien, Australien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Norwegen, Polen, Schweden, Spanien 01/2013 – 06/2014 Datenschnitt der vorgelegten Analyse am 24.06.2014 Seitdem Möglichkeit des Behandlungswechslens und laufende offene Extensionsphase	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
CA209-066	Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht i.v., alle 2 Wochen + Placebo i.v. alle 3 Wochen (6 Wochen Zyklus) Keine Dosisänderung erlaubt für Nivolumab Für Placebo Reduktionen nach den gleichen Kriterien wie für Dacarbazin	Dacarbazin 1000 mg/m ² KOF i.v., alle 3 Wochen + Placebo i.v. alle 2 Wochen (6 Wochen Zyklus) Keine Dosiserhöhung erlaubt für Dacarbazin. Dosisreduktion für Dacarbazin bei bestimmten UE nach einem festgelegtem Schema	Vorbereitung ▪ keine Vorbereitung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein Begleitbehandlung ▪ Antiemetika vor der Behandlung mit Dacarbazin bzw. mit dem Dacarbazin-Placebo ▪ palliative Radiotherapie oder Operation bei nicht-Zielläsionen ▪ Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren für Knochenmetastasen und Hormonersatztherapie, wenn Therapie vor Randomisierung angefangen Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent ▪ andere antineoplastische Therapie
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Die Studie CA209-066 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, zweiarmige Parallelgruppenstudie. Sie wurde in Australien, Europa, Israel sowie Latein- und Nordamerika durchgeführt. In der Studie wurden therapienaive erwachsene Patienten mit einem BRAF-V600-wt Melanom (nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV gemäß AJCC) eingeschlossen.

Es wurden 418 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 210 Patienten in den Nivolumab-Arm und 208 Patienten in den Dacarbazin-Arm. Die Kriterien des Anwendungsgebietes wurden für die in die Studie eingeschlossenen Patienten insgesamt als erfüllt angesehen. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Patienten im Nivolumab-Arm erhielten 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht intravenös (i.v.) alle 2 Wochen, wobei Dosisveränderungen nicht erlaubt waren. Dies entspricht den Anforderungen in der Fachinformation [6]. Die Patienten im Dacarbazin-Arm erhielten 1000 mg Dacarbazin pro m² Körperoberfläche (KOF) i.v., alle 3 Wochen.

Dosiserhöhungen waren nicht erlaubt, während Dosisverringerungen bei bestimmten UE nach einem festgelegten Schema erlaubt waren. Die Anwendung von Dacarbazin entspricht den Anforderungen der Fachinformation [7]. Zwar ist die Dosis höher als in der Fachinformation angegeben (850 mg Dacarbazin pro m^2 KOF i.v., alle 3 Wochen); diese Abweichung steht aber im Einklang mit dem Verweis der Fachinformation auf Dosierungsempfehlungen in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur. So empfiehlt beispielsweise die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [14] eine Dosierung des Dacarbazins von 800 bis 1200 mg/m^2 KOF i.v. an Tag 1 alle 3 bis 4 Wochen.

Die Patienten beider Behandlungsarme konnten zusätzlich Begleitbehandlungen erhalten. Einschränkungen der Begleitbehandlung betrafen lediglich die Behandlung des Melanoms und die Gabe von Immunsuppressiva.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde fortgeführt bis mindestens eines der folgenden Abbruchkriterien eintrat:

- Widerruf der Einwilligungserklärung des 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.

Das Auftreten eines Abbruchkriteriums führte nicht automatisch zur Entblindung der randomisierten Studienbehandlung. Im Verlauf der Studie wurde die randomisierte Studienbehandlung für 54 Patienten entblindet. Alle Entblindungen geschahen zum Sicherheitsmanagement oder der weiteren Therapieplanung. Für die Wahl der Folgetherapie nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung sind im Studienprotokoll keine Einschränkungen beschrieben.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben und sekundäre Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus und UE.

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

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
CA209-066	
Gesamtüberleben	Bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 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 (Funktionen)	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 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
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	

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurden das Gesamtüberleben und der Gesundheitszustand gemessen über die EQ-5D VAS bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben. Alle anderen Endpunkte wurden nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung nur eine gewisse Zeit erhoben.

Auswertung und Datenschnitte

Für die Studie waren 2 Datenschnitte geplant. Der erste Datenschnitt hätte nach etwa 218 Todesfällen erfolgen sollen und der zweite Datenschnitt nach mindestens 312 Todesfällen. Nachdem 110 Patienten verstorben waren, wurde entschieden die Studie aufgrund der nachfolgenden Gründe vorzeitig zu beenden und zu entblinden.

In der Studie gab es ein Datenkontrollkomitee (DMC), das in regelmäßigen Abständen Zugang zu unverblindeten Zwischenberichten zur Wirksamkeit und Sicherheit hatte. Das DMC stellte am 05.11.2013 einen möglichen Unterschied im Gesamtüberleben fest und verlangte daher ab Dezember 2013 monatliche Berichte zu den Todesfällen und ab Januar 2014 zusätzlich die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (siehe Tabelle 18). Da sich im Datenschnitt vom 23.05.2014 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab zeigte, entschied das DMC, die Studie aufgrund guter Wirksamkeit vorzeitig zu beenden. Die Studie wurde zum 01.07.2014 entblindet und den Patienten des Dacarbazin-Arms nach dem Ende ihrer randomisierten Studienbehandlung eine Weiterbehandlung mit Nivolumab erlaubt (Treatment-Switching). Es wurde eine weitere Analyse mit dem Datenschnitt vom 24.06.2014 durchführt. Die Zulassung durch die European Medicines

Agency (EMA) und die vorliegende Nutzenbewertung basieren auf den Ergebnissen dieses Datenschnitts, also auf Daten, die noch nicht von der Entblindung und vom Treatment-Switching betroffen sind.

Die Studie wird als Extensionsphase weitergeführt.

Patientencharakteristika

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

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich; therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab N = 210	Dacarbazin N = 208
CA209-066		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (13)	64 (13)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	40 / 60
Hautfarbe, n (%)		
weiß	209 (99,5)	207 (99,5)
andere	1 (0,5) ^a	1 (0,5) ^a
Metastasierung zu Studienbeginn, n (%)		
M0	17 (8,1)	13 (6,3)
M1a	21 (10,0)	20 (9,6)
M1b	44 (21,0)	48 (23,1)
M1c	128 (61,0)	127 (61,1)
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)		
< 3	127 (60,5) ^{a,b}	113 (54,3) ^a
≥ 3	82 (39,0) ^{a,b}	95 (45,7) ^a
PD-L1-Status, n (%)		
positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	74 (35,2)	74 (35,6)
negativ / nicht quantifizierbar	136 (64,8)	134 (64,4)
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median [Min; Max]	1,9 [0,1; 32,6]	1,7 [0,1; 22,2]
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn, n (%)		
≤ ULN	120 (57,1)	125 (60,1)
> ULN	79 (37,6)	74 (35,6)
keine Angaben	11 (5,2)	9 (4,3)
Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, n (%)		
ja	7 (3,3)	8 (3,8)
nein	203 (96,7)	200 (96,2)
ECOG-Performance-Status, n (%)		
0	148 (70,5)	121 (58,2)
1	60 (28,6)	84 (40,4)
2	1 (0,5)	3 (1,4)
keine Angaben	1 (0,5)	0 (0)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)		
III	27 (12,9)	22 (10,6)
IV	183 (87,1)	186 (89,4)
Studienabbrecher, n (%)	54 (26,2) ^{c,d}	107 (52,2) ^{c,d}
Therapieabbrecher, n (%)	111 (53,9) ^c	192 (93,7) ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich; therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung
b: Es liegen nur Angaben für 209 Patienten vor, die Prozentzahlen beruhen aber auf 210 Patienten.
c: Prozente berechnet auf Basis aller behandelten Patienten: Nivolumab = 206, Dacarbazin = 205
d: einschließlich der Todesfälle
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; LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten in Kategorie; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: oberer Normalwert; vs.: versus; w: weiblich

Die Patientencharakteristika waren in den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Der Mittelwert des Alters war 62 Jahre im Nivolumab-Arm und 64 Jahre im Dacarbazin-Arm, während der Median der Erkrankungsdauer 1,9 vs. 1,7 Monate betrug. Bei keinem Patienten lag eine BRAF-V600-Mutation vor und 99,5 % der Patienten waren Weiße. Knapp 12 % der Patienten waren im AJCC-Stadium III und etwa 88 % der Patienten im AJCC-Stadium IV. Über 90 % der Patienten hatten Fernmetastasen, wobei 61 % der Patienten Metastasen des Stadiums M1c hatten. Fast alle Patienten hatten beim Studienbeginn einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, wobei 70,5 % der Patienten im Nivolumab-Arm und 58,2 % der Patienten im Dacarbazin-Arm einen ECOG-PS von 0 hatten.

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Nivolumab	Dacarbazin
Dauer Studienphase	N = 210	N = 208
Endpunktkategorie		
CA209-066		
Behandlungsdauer [Monate]	n = 206	n = 205
Median [Min; Max]	5,1 [< 0,1; 16,6]	2,1 [< 0,1; 12,9]
Mittelwert (SD)	6,4 (4,6)	3,3 (2,8)
Beobachtungsdauer (Behandlung + Nachbeobachtung) [Monate]		
Gesamtüberleben	n = 210	n = 208
Median [Min; Max]	8,9 [0,6; 16,7]	6,8 [0,0; 15,7]
Mittelwert (SD)	8,7 (4,1)	7,2 (3,9)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in Kategorie; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Durch den ungeplanten Datenschnitt am 24.06.2014 und dem späten Beginn der Behandlung des letzten Patienten (24.02.2014) war die Beobachtungszeit einiger Patienten sehr kurz.

Die mediane Behandlungsdauer auf Basis aller behandelten Patienten unterschied sich in den beiden Behandlungsarmen deutlich (5,1 vs. 2,1 Monate), während der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben auf Basis der randomisierten Patienten nicht so ausgeprägt war (8,9 vs. 6,8 Monate). Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor.

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: therapieaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-066	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich möglicherweise durch die Entblindung der 54 Patienten und das vorzeitige Ende der Studie aufgrund der ungeplanten Zwischenanalyse ergeben, sind beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial in Abschnitt 2.4.2.2 beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

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 VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Therapieabbruch wegen UE

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUE	Therapieabbruch wegen UE	schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
CA209-066	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c
<p>a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 b: gemessen mit den Funktionskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.4.2.2, 2.4.2.3 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>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: Euro Quality of Life-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</p>							

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUE	Therapieabbruch wegen UE	schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
CA209-066	N	H ^c	– ^d	– ^d	– ^d	– ^d	– ^d	– ^d

a: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0
b: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0
c: Abbruch aufgrund des Ergebnisses einer ungeplanten Zwischenauswertung
d: keine verwertbaren Daten vorhanden

BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; 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

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig erachtet. Diese Einschätzung deckt sich mit der Einschätzung des pU.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Diese Einstufung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Studie aufgrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einer ungeplanten Analyse vorzeitig beendet wurde. Die Tatsache, dass 54 Patienten im Verlauf der Studie entblindet wurden, trägt nicht zur Erhöhung des Verzerrungspotenzials bei. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben weicht von der Einschätzung des pU ab, aus dessen Sicht das Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Für die übrigen Nutzenendpunkte (Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität) liegen aufgrund des geringen Anteils (ca. 62 % der randomisierten Patienten) der ausgewerteten Patienten keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen können aufgrund des hier erfassten hohen Anteils von Ereignissen, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen (siehe Anhang D), lediglich qualitativ beurteilt werden, weshalb für sie eine regelhafte Bestimmung des Verzerrungspotenzials entfiel. Die Tatsache, dass 54 Patienten im Verlauf der Studie

entblindet wurden, bleibt ohne Konsequenzen, da die Auswertungen nicht verwertbar sind, beziehungsweise die Daten der UE nur qualitativ interpretiert werden können. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Nutzenendpunkten ein hohes und den Nebenwirkungen ein niedriges Verzerrungspotenzial zuschreibt.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich Nivolumab vs. Dacarbazin bei therapie-naiven Patienten mit einem fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierten) BRAF-V600-wt Melanom zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist in Anhang C dargestellt. Die häufigen UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen finden sich in Tabelle 16.

Tabelle 15: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Nivolumab		Dacarbazin		Nivolumab vs. Dacarbazin	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
CA209-066						
Mortalität						
Gesamtüberleben	210	N. A. [N. A.; N. A.] 50 (23,8)	208	10,84 [9,33; 12,09] 96 (46,2)	0,42 [0,30; 0,60]	< 0,001
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^b			keine verwertbaren Daten ^c			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^c			
gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 ^d			keine verwertbaren Daten ^c			
Nebenwirkungen						
UE			keine verwertbaren Daten ^e			
SUE			keine verwertbaren Daten ^e			
Therapieabbruch wegen UE			keine verwertbaren Daten ^e			
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^f			keine verwertbaren Daten ^e			
a: Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley [15]) berechnet						
b: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0						
c: zu wenige Probanden in die Analyse eingegangen						
d: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0						
e: Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen beinhalten sehr viele Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen. Daher sind die Auswertungen auf Basis der Gesamtraten nicht interpretierbar.						
f: Die HR in Modul 4 A beruhen abweichend auf UE der CTCAE-Grade 3 und 4.						
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: Euro Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N. A.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus						

Tabelle 16: Ergebnisse (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Nivolumab		Dacarbazin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
CA209-066				
Spezifische UE				
Ausschlag	206	46 (22,3)	205	16 (7,8)
Erythem	206	21 (10,2)	205	6 (2,9)
Pruritus	206	46 (22,3)	205	24 (11,7)
Vitiligo	206	22 (10,7)	205	1 (0,5)
Erbrechen	206	23 (11,2)	205	51 (24,9)
Übelkeit	206	48 (23,3)	205	96 (46,8)
Lungenembolie (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	206	2 (1,0)	205	7 (3,4)
Pleuraerguss (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) ^b	206	0 (0)	205	7 (3,4)
Neutropenie (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3)	206	0 (0)	205	9 (4,4)
Thrombozytopenie (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3)	206	0 (0)	205	11 (5,4)
<p>a: Das SUE Lungenembolie trat bei 0 (0 %) Patienten im Nivolumab-Arm und bei 5 (2,4 %) Patienten im Dacarbazin-Arm auf. Diese Patienten sind wahrscheinlich in den Patienten mit einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) enthalten.</p> <p>b: Für das SUE Pleuraerguss ergeben sich identische Zahlen.</p> <p>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; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>				

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die Studie CA209-066 nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie CA209-066 für geeignet hält, Belege abzuleiten.

Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Dacarbazin.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht (Interaktionstest: $p = 0,187$) und ECOG-PS (Interaktionstest: $p = 0,087$) (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Wie aus den Angaben in

Abschnitt 2.4.2.4 hervorgeht, war daher zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Männern und Frauen sinnvoll. Die Subgruppenanalysen ergeben für Männer einen Hinweis auf und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin.

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

Morbidität

Für die Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und den Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des EQ-5D liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Somit ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Diese Einschätzung deckt sich mit derjenigen des pU, der die Auswertungen berücksichtigt, jedoch aufgrund fehlender statistisch signifikanter beziehungsweise klinisch relevanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Diese Einschätzung deckt sich mit derjenigen des pU, der die Auswertungen berücksichtigt, jedoch aufgrund fehlender statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

Die in Modul 4 A vorgelegten Überlebenszeitanalysen zu Nebenwirkungen (SUE, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] und Therapieabbruch wegen UE) sind aufgrund des hohen Anteils von erfassten Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 und die Tabellen zu den häufigen UE in Anhang D), nicht verwertbar. So ist beispielsweise die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) mit den bevorzugten Benennungen (PT) Progression eines malignen Melanoms und bösartiges Melanom die mit Abstand häufigste Kategorie der SUE (Patienten mit Ereignis, siehe Tabelle 42 in Anhang D). Auch bei den Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) diese Ereignisse häufig aufgetreten (siehe Tabelle 43 und Tabelle 44 in Anhang D). Daher wurden in der

vorliegenden Nutzenbewertung für die UE lediglich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen der UE in Anhang D dargestellten häufigen Ereignissen getroffen. Aus den in Anhang D dargestellten Tabellen wurden die in Tabelle 16 dargestellten häufigen UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen extrahiert und interpretiert.

Die Durchsicht der naiven Proportionen in Anhang D und in Tabelle 16 ergab keine Indizien, dass der beobachtete Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Auswertungen zu Nebenwirkungen grundsätzlich infrage zu stellen wäre. Insgesamt lassen sich die jeweiligen Gesamtraten aufgrund der Verzerrung durch die Erfassung des Fortschreitens der Grunderkrankungen nicht interpretieren. Daher lässt sich auch ein möglicher Vorteil für Nivolumab, wie ihn der pU auf der Basis seiner Hazard-Ratio(HR)-Auswertungen ableitet, nicht bestätigen. Dennoch deuten die naiven Proportionen insgesamt und für die meisten Ereignisse mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen in Tabelle 16 eher auf einen Vorteil zugunsten von Nivolumab hin. Insgesamt lässt sich aber auf Basis der qualitativen Beurteilung der SUE, schweren UE [CTCAE-Grad ≥ 3] und des Therapieabbruchs wegen UE weder ein höherer noch ein geringerer Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin ausschließen.

Eine Interpretation der Ergebnisse zu Nebenwirkungen wäre möglich, wenn der pU die von ihm vorgenommenen Überlebenszeitanalysen und die Berechnungen des HR so durchführen würde, dass die Ereignisse, die auf das Fortschreiten der Grunderkrankung (wie die Erfassung der PTs Progression eines malignen Neoplasmas oder bösartiges Melanom) zurückgehen, nicht berücksichtigt würden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3). Auf Basis geeigneter Auswertungen wäre dann auch eine Abwägung von Nutzen und Schaden von Nivolumab gegenüber Dacarbazin möglich.

Insgesamt ergibt sich auf Basis der vorliegenden Auswertungen für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin. Ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der für die SUE und die schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) einen Beleg für einen Zusatznutzen und für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Der pU leitet auf Basis der spezifischen UE keinen Zusatznutzen ab.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende Subgruppenmerkmale eingeschlossen:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Metastasierung zu Studienbeginn laut Case Report Form (CRF) (M0 / M1a / M1b vs. M1c)
- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)
- Serumspiegel der Laktatdehydrogenase (LDH) (\leq ULN vs. $>$ ULN)
- Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Status laut CRF (positiv vs. negativ oder nicht quantifizierbar)

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Aus einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 resultiert ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Für alle Subgruppenmerkmale liegen die Interaktionstests im Dossier vor.

Aus keiner der Subgruppenanalysen ergab sich ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation. Für das Subgruppenmerkmal Alter liegt zwar ein Hinweis ($p = 0,109$) auf eine Effektmodifikation vor. Da sich jedoch bei den selbst berechneten paarweisen Vergleichen keine bedeutsame Heterogenität zeigte (< 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre [$p = 0,675$] und ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre [$p = 0,309$]), wurden die Ergebnisse der einzelnen Alterssubgruppen nicht dargestellt.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale, für die sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergab.

Tabelle 17: Subgruppen (dichotome Endpunkte): RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Nivolumab		Dacarbazin		Nivolumab vs. Dacarbazin	
	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] ^a	p-Wert ^b
Studie CA209-066						
Gesamtüberleben						
Geschlecht						
Männer	121	N. A. (N. A.; N. A.) 27 (22,3)	125	9,92 (8,38; 11,70) 62 (49,6)	0,34 [0,22; 0,54]	< 0,001
Frauen	89	N. A. (N. A.; N. A.) 23 (25,8)	83	12,39 (7,59; N. A.) 34 (41,0)	0,56 [0,33; 0,95]	0,028
					Interaktion:	0,187 ^c
ECOG-Performance-Status						
0	148	N. A. (N. A.; N. A.) 23 (15,5)	121	11,83 (9,59; 15,18) 48 (39,7)	0,32 [0,20; 0,53]	< 0,001
1	60	12,68 (7,48; N. A.) 26 (43,3)	84	7,43 (5,16; 11,70) 46 (54,8)	0,64 [0,40; 1,04]	0,072
					Interaktion:	0,087 ^c
a: unstratifiziertes Cox-Modell						
b: nicht stratifizierter Log-Rank-Test; Ausnahmen werden angegeben						
c: aus Cox-Modell mit Interaktionsterm Behandlungsgruppe*Subgruppenmerkmal						
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);						
BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall;						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N. A.: nicht erreicht;						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Geschlecht und ECOG-PS vor. Die Effektmodifikation durch den ECOG-PS wird bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da sich die Effektmodifikation nicht auf den anderen Subgruppenmerkmalen zum Schweregrad der Erkrankung (Metastasierung und Serumspiegel der LDH) zeigt. Darüber hinaus liegt nur ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, und die Effektschätzungen in den beiden Subgruppen haben dieselbe Richtung.

Für Männer und Frauen ergab die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, allerdings mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit und unterschiedlichem Ausmaß (siehe Tabelle 19).

Wie dargestellt, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch eingestuft, da die Studie aufgrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einer ungeplanten Analyse vorzeitig beendet wurde. Daher ließe sich für das Gesamtüberleben basierend auf einer einzelnen Studie als Ergebnissicherheit lediglich ein Anhaltspunkt ableiten. In der vorliegenden Situation zeigt sich für die Gesamtpopulation jedoch ein deutlicher statistisch signifikanter Effekt, der sich gemäß den Angaben in Tabelle 18 zudem durchgängig seit der Auswertung im März 2014 zeigt. Auf dieser Basis kann für die Gesamtpopulation ein Hinweis abgeleitet werden. Aufgrund der Größe des Effektes für die Teilpopulation der Männer, kann diese Annahme auch auf die Männer übertragen werden, sodass hier ebenfalls ein Hinweis abgeleitet wird. Diese Annahme lässt sich hingegen nicht auf die Teilpopulation der Frauen übertragen, für die sich ein deutlich geringerer Vorteil zeigt als für die Männer und die Gesamtpopulation. Daher bleibt die Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Frauen bei einem Anhaltspunkt.

Tabelle 18: Verlauf des Effekts zum Gesamtüberleben: RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Datum des Datentransfers	Nivolumab n/N (%)	Dacarbazin n/N (%)	Nivolumab vs. Dacarbazin HR [95 %-KI]	dem DMC vorgelegte Daten
20.09.2013	8/136 (5,9)	12/139 (8,6)	0,5 [0,2; 1,3]	Todesfälle
04.11.2013	12/159 (7,5)	21/161 (13,0)	0,4 [0,2; 0,9]	Todesfälle
11.12.2013	21/178 (11,8)	27/177 (15,3)	0,6 [0,3; 1,0]	Todesfälle
07.01.2014	24/187 (12,8)	30/187 (16,0)	0,7 [0,4; 1,1]	Todesfälle
24.01.2014	25/193 (13,0)	32/193 (16,6)	0,6 [0,4; 1,1]	Todesfälle, KM
03.03.2014	28/210 (13,3)	44/208 (21,2)	0,5 [0,3; 0,8]	Todesfälle, KM
01.04.2014	29/210 (13,8)	44/208 (21,2)	0,5 [0,3; 0,9]	Todesfälle, KM
05.05.2014	35/210 (16,7)	65/208 (31,3)	0,5 [0,3; 0,7]	Todesfälle, KM, HR
27.05.2014	39/210 (18,6)	71/208 (34,1)	0,5 [0,3; 0,7]	Todesfälle, KM, HR, p-Wert

BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);
 BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; DMC: Datenkontrollkomitee; HR: Hazard Ratio;
 KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier Kurven; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der randomisierten Patienten

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet und den Hinweis auf Effektmodifikation nicht berücksichtigt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

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 Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dabei zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 19). In der Gesamtschau wurde geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Dacarbazin Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Geschlecht		
Männer	Median: N. A. vs. 9,92 Monate HR: 0,34 [0,22; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Frauen	Median: N. A. vs. 12,39 Monate HR: 0,56 [0,33; 0,95 ^c] p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering ^c
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Aufgrund der groben Rundung bei der oberen Konfidenzintervallgrenze (0,95) kann auch ein beträchtlicher Zusatznutzen nicht ausgeschlossen werden. 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; HR: Hazard Ratio; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; N. A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Männer) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▫ Geschlecht (Frauen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	
Nebenwirkungen Das Vorliegen positiver Effekte aufgrund von UE kann nicht ausgeschlossen werden.	Nebenwirkungen Das Vorliegen negativer Effekte aufgrund von UE kann nicht ausgeschlossen werden.
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben positive Effekte. Für die Nebenwirkungen ist aufgrund der Datenlage nicht klar, ob positive oder negative Effekte vorliegen. Es gibt aber keine Indizien dafür, dass der positive Effekt beim Gesamtüberleben grundsätzlich infrage zu stellen wäre. Da sich durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für Männer und Frauen.

Zusatznutzen für die Männer

Für die Männer gibt es auf der Seite der positiven Effekte einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Darüber hinaus liegen keine verwertbaren Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass weitere Auswertungen zeigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben vollständig aufgewogen würde. Aufgrund der Unsicherheit bei der Interpretation der Nebenwirkungen ist eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden nicht möglich. Zudem gibt es auch keine anderen Ergebnisse, die zu einer Abwägung beitragen können, da die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht verwertbar sind. Daher wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf „beträchtlich“ herabgestuft und die Ergebnissicherheit „Hinweis“ aus der Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben übernommen.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Männer, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Zusatznutzen für die Frauen

Für die Frauen gibt es auf der Seite der positiven Effekte einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen kann aufgrund der Datenlage keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden. Darüber hinaus liegen keine verwertbaren Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass weitere Auswertungen zeigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben vollständig aufgewogen würde, insbesondere da die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0,95) direkt auf der Grenze zwischen den Ausmaßen „beträchtlich“ und „gering“ liegt. Daher wurde das Ausmaß des Zusatznutzens trotz der Unsicherheit bei der Interpretation bei den Nebenwirkungen und den fehlenden Daten für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht herabgestuft.

Somit ergibt sich für nicht vorbehandelte Frauen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich für nicht vorbehandelte Männer, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für nicht vorbehandelte Frauen, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der unabhängig vom Geschlecht einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

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

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of BMS-936558 vs dacarbazine in subjects with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: revised protocol 03; including protocol amdt 07 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.08.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16.

Bristol-Myers Squibb. Study of BMS-936558 vs. dacarbazine in untreated, unresectable or metastatic melanoma (CheckMate 066): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.07.2015 [Zugriff: 30.07.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721772>.

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

Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of BMS-936558 (nivolumab) versus dacarbazine in subjects with previously untreated, unresectable or metastatic melanoma: study CA209066; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, randomized, double-blind study of nivolumab vs. dacarbazine in subjects with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: study CA209066; safety and efficacy report; closed report [unveröffentlicht]. 2014.

F. Hoffmann-La Roche. BRIM 3: a randomized, open-label, controlled, multicenter, phase III study in previously untreated patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma with V600E BRAF mutation receiving vemurafenib (RO5185426) or dacarbazine [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 24.06.2015]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Supplementary appendix for "Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2014; 372(4): 320-330" [online]. 15.12.2014. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1412082/suppl_file/nejmoa1412082_appendix.pdf.

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2014; 372(4): 320-330.

Statistics Collaborative. Memorandum: supplemental closed presentations for the June 10, 2014 CA209-066 report [unveröffentlicht]. 2014.

2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

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

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 09.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 06.05.2015)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 12.05.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 30.07.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT); dies ist die Studie CA209-037, in der Nivolumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes bei vorbehandelten Patienten verglichen wird. Die Auswertungen, die der pU für diese Studie vorgelegt hat, sind nicht verwertbar. Dies ist darin begründet, dass der pU durch die Selektion der Teilpopulation, die gemäß deutschem Zulassungsstatus behandelt wurde, die Randomisierung aufgehoben hat. Daher sind die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie CA209-037 nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Da aber nicht abschließend beurteilt werden kann, ob auf Basis anderer Auswertungen dieser Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes getroffen werden können, wird die Studie CA209-037 beschrieben und ihre Relevanz für die Fragestellung dargestellt.

Tabelle 21: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Patienten, Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA209-037	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt der pU zusätzlich die beiden direkt vergleichenden Studien mit nicht vorbehandelten Patienten zum Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin (Studie CA209-066) und Nivolumab vs. Ipilimumab (Studie CA209-067) sowie den indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber Vemurafenib der Fragestellung 1, ebenfalls mit nicht vorbehandelten Patienten. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da sich die Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten nicht ohne weiteres auf vorbehandelte Patienten übertragen lassen (siehe die Abschnitte 2.7.2.3.2.3 und 2.7.2.9.3).

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 22 und Tabelle 23 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Patienten, Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-037	RCT, offen, parallel	Vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom (Stadium III oder IV). Nachgewiesener Progress während oder nach Anti-CTLA-4-Therapie (Ipilimumab) bei BRAF-V600-wt bzw. während oder nach Anti-CTLA-4-Therapie (Ipilimumab) und BRAF-Inhibitor-Therapie bei BRAF-V600-Mutation	Nivolumab (N = 272) Therapie nach Wahl des Arztes (N = 133) davon relevante Teilpopulation ^b : Nivolumab (n = 111) Therapie nach Wahl des Arztes Dacarbazin (n = 56)	Screening: innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Behandlungsphase: Nivolumab bis zur Progression, bzw. nach der Progression, solange der Patient nach Ansicht des Prüf- arztes von der Behandlung pro- fitierte oder bis zur Unverträglich- keit Therapie nach Wahl des Arztes bis zur Progression Beobachtungsphase: bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme	90 Zentren in Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Spanien, Schweiz, USA, Vereinigtes Königreich 12/2012–laufend Datenschnitt der präspezifizierten Analyse der ORR am 30.04.2014 Datenschnitt der präspezifizierten Analyse des Gesamtüberlebens am 12.11.2014	primär: Gesamtüberleben, ORR (nicht vergleichend im Nivolumab-Arm) sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Patienten, für die vor Randomisierung im Falle der Zuordnung in den Arm mit Therapie nach Wahl des Arztes eine Behandlung mit Dacarbazin vorgesehen worden war.</p> <p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTLA-4: zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; ORR: objektive Ansprechrate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 23: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Patienten, Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
CA209-037	Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht i.v., alle 2 Wochen Keine Dosisänderung erlaubt für Nivolumab	Dacarbazin ^a 1000 mg/m ² KOF i.v., alle 3 Wochen Keine Dosiserhöhung erlaubt für Dacarbazin. Dosisreduktion für Dacarbazin bei bestimmten UE nach festgelegtem Schema	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorangegangene Behandlungen für die fortgeschrittenen Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▫ mindestens eine Behandlung für Patienten mit BRAF-BV600-wt Tumor ▫ mindestens 2 Behandlungen für Patienten mit BRAF-BV600-mut Tumor ▪ Chemotherapie oder Immuntherapie musste mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein, Anti-CTLA-4-Therapie musste mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein, Strahlentherapie musste mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein. <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht systemische Kortikosteroide ▪ palliative Strahlentherapie <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide in immunsuppressiven Dosierungen ▪ nicht palliative Strahlentherapie oder andere antineoplastische Therapien ▪ chirurgische Resektion von Läsionen
<p>a: Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, war unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie eine Monotherapie mit Dacarbazin für die in die Studie eingeschlossenen Patienten die einzig mögliche Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes). BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTLA-4: zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

Die Studie CA209-037 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie mit Nivolumab im Vergleich zu Therapie nach Wahl des Arztes. Sie wurde in Europa und Israel sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.

In die Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom eingeschlossen. Es wurden sowohl Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation des Tumors eingeschlossen als auch Patienten ohne eine solche Mutation (BRAF-V600-wt). Die Patienten sollten bereits wegen des fortgeschrittenen Melanoms behandelt worden sein. Dabei sollte während oder nach der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms eine Krankheitsprogression objektiv nachgewiesen worden sein. Patienten ohne eine BRAF-V600-Mutation sollten mindestens eine Therapie mit einem Antikörper gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (Anti-CTLA-4-Antikörper) erhalten haben. Als Anti-

CTLA-4-Antikörper kam zum Zeitpunkt der Studie allein Ipilimumab infrage. Bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation sollte zusätzlich zum Anti-CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab) eine weitere Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor durchgeführt worden sein.

Es wurden 405 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 272 Patienten in den Nivolumab-Arm und 133 Patienten in den Arm mit einer Therapie nach Wahl des Arztes. Die Kriterien des Anwendungsgebietes wurden für die in die Studie eingeschlossenen Patienten insgesamt als erfüllt angesehen. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Studie hatte 2 Behandlungsarme: Nivolumab und Therapie nach Wahl des Arztes. Als Therapieoptionen für die Therapie nach Wahl des Arztes standen dem Prüfarzt dabei entweder Dacarbazin als Monotherapie oder Carboplatin + Paclitaxel als Kombinationstherapie zur Auswahl. Vor der Randomisierung gab der Prüfarzt über das interactive voice response system (IVRS) an, welche Therapie (Dacarbazin oder Carboplatin + Paclitaxel) ein Patient im Falle der Randomisierung in den Vergleichsarm erhalten sollte. Danach wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 den beiden Studienarmen zugeordnet, wobei die Randomisierung stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus, PD-L1-Status und vorherigem besten Ansprechen auf eine Anti-CTLA-4-Therapie erfolgte.

Relevanter primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben und patientenrelevante weitere Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus und UE.

Tabelle 24 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 24: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Patienten, Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
CA209-037	
Gesamtüberleben	Alle 3 Monate, bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 84 ± 7 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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionen)	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 84 ± 7 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite
Nebenwirkungen	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 2. Nachbeobachtungsvisite: 84 ± 7 Tage nach der 1. Nachbeobachtungsvisite
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	

In der Studie wurden 2 vorab festgelegte Datenschnitte durchgeführt. Der erste Datenschnitt zum 30.04.2014 erfolgte für die Interimsanalyse des primären Endpunkts objektive Ansprechrate. Der zweite Datenschnitt zum 12.11.2014 wurde zur Interimsanalyse des koprimären Endpunkts Gesamtüberleben durchgeführt. Auf der Basis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben empfahl das DMC im Dezember 2014 die unveränderte Fortführung der Studie. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens wird Ende 2015 erwartet.

Relevanz der Studie CA209-037

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei vorbehandelten Patienten hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (Therapie nach Wahl des Arztes) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Allerdings konnte der Prüfarzt in der Studie CA209-037 nur zwischen 2 chemotherapeutischen Optionen (Dacarbazin als Monotherapie oder Carboplatin + Paclitaxel als Kombinationstherapie) wählen. Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel ist in Deutschland nicht für die Behandlung des Melanoms zugelassen und kommt daher als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage. Es bleibt die Monotherapie mit Dacarbazin als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der Vorbehandlung der Patienten in der Studie kann davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der Studie für diese Patienten nur eine Chemotherapie als Therapieoption infrage kam, sodass Dacarbazin für die Patienten der Studie als hinreichende Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden kann.

Die relevante Teilpopulation der Studie CA209-037 besteht demnach aus den Patienten, die im Vergleichsarm mit Dacarbazin behandelt wurden, und im Nivolumab-Arm aus den Patienten, für die Dacarbazin vorgesehen war, falls sie dem Vergleichsarm zugeordnet worden wären.

Relevante Teilpopulation

Die relevante Teilpopulation der Studie CA209-037 besteht aus Patienten, für die der Prüfarzt vor der Randomisierung Dacarbazin als Therapie nach Wahl des Arztes vorgesehen hatte. Dies sind 111 (40,8 %) der 272 Patienten im Nivolumab-Arm und 56 (42,1 %) der 133 Patienten im Vergleichsarm. Der pU legt im Modul 4 A des Dossiers zwar für den Vergleichsarm die Daten der relevanten Teilpopulation vor. Für den Nivolumab-Arm legt er aber Daten der gesamten Patientenpopulation vor und nicht für die 111 Patienten im Nivolumab-Arm, für die der Prüfarzt vor der Randomisierung Dacarbazin als Therapie nach Wahl des Arztes vorgesehen hatte. Damit ist die mit der Randomisierung bezweckte Balance der Patientencharakteristika in den Studienarmen nicht gewährleistet. Dies erkennt der pU selbst und führt dies als einen Grund für eine potenzielle Verzerrung der Studie an. Dem pU wäre es aber möglich, die sich entsprechenden Teilpopulationen aus den Studienarmen zu selektieren. Für diese Teilpopulationen wäre dann eine valide Randomisierung gegeben.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie CA209-037 sind wegen der Aufhebung der Randomisierung für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Ausschluss der Studie CA209-037 durch den pU

Der pU führt neben der dargestellten Aufhebung der Randomisierung durch die die von ihm durchgeführte Selektion der Teilpopulation folgende Punkte auf, die aus seiner Sicht das Verzerrungspotenzial der Studie erhöhen:

- Unterschiedlich hohe Abbruchquoten in den Behandlungs-Armen,
- unterschiedliche Verteilung der prognostischen Faktoren in den Studienarmen trotz Randomisierung sowie die
- Möglichkeit des Wechsels zu einer Anti-PD-L1-Antikörper-Therapie im Dacarbazin-Arm.

Dem pU wird insofern gefolgt, als die von ihm genannten Aspekte Einfluss auf das Verzerrungspotenzial einer Studie sowie einzelner Endpunkte haben können. Ein hohes Verzerrungspotenzial bedeutet jedoch nicht, dass die Daten einer Studie gar nicht mehr interpretiert werden können. Da im Dossier für den Nivolumab-Arm nur Daten der gesamten Patientenpopulation vorliegen, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die verzerrenden Aspekte in der Studie tatsächlich so tiefgreifend sind, dass eine Interpretation der Daten nicht mehr möglich ist. Eine ausführliche Darstellung der Argumente des pU findet sich in Abschnitt 2.7.2.3.2.3.

Der pU stellt zwar die Studie CA209-037 und ihre Ergebnisse im Modul 4 A des Dossiers dar, er zieht sie aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Als Begründung nennt er ein zu hohes Verzerrungspotenzial der Studie. Diese Begründung ist nicht abschließend nachvollziehbar.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie CA209-037 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar, da durch die Selektion der Teilpopulation, die gemäß deutschem Zulassungsstatus behandelt wurde, die mit der Randomisierung bezweckte Balance der Patientencharakteristika in den Studienarmen nicht mehr gegeben ist. Die vom pU alternativ herangezogenen Daten aus Studien der Fragestellungen 1 und 2 sind für die vorliegende Fragestellung 3 zu vorbehandelten Patienten nicht relevant.

Damit liegen keine relevanten Daten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes bei vorbehandelten Patienten vor.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Es liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten vor. Deshalb gibt es für vorbehandelte Patienten keinen Anhaltspunkt

für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes); ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Es liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für vorbehandelte Patienten vor. Deshalb gibt es für vorbehandelte Patienten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes); ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU für vorbehandelte Patienten auf der Basis der Daten der Fragestellungen 1 und 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit und ohne eine BRAF-V600-Mutation) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

Bristol-Myers Squibb. A study to compare BMS-936558 to the physician's choice of either dacarbazine or carboplatin and paclitaxel in advanced melanoma patients that have progressed following anti-CTLA-4 therapy (CheckMate 037): full text view [online]. In:

ClinicalTrials.gov. 06.05.2015 [Zugriff: 12.05.2015]. URL:

<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746>.

Bristol-Myers Squibb. A randomized open-label phase III trial of BMS-936558 versus investigators choice in advanced (unresectable or metastatic) melanoma patients progressing post anti-CTLA-4 therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.05.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35.

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

Bristol-Myers Squibb. A randomized open-label phase III trial of BMS-936558 versus investigator's choice in advanced (unresectable or metastatic) melanoma patients progressing post anti-CTLA-4 therapy [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 12.05.2015]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Bristol-Myers Squibb. A randomized, open-label, phase 3 trial of BMS-936558 (nivolumab) versus investigator's choice in advanced (unresectable or metastatic) melanoma patients progressing post anti-CTLA-4 therapy: study CA209037; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (BMS-936558): study CA209037; adhoc report for additional efficacy analyses [unveröffentlicht]. 2014.

Bristol-Myers Squibb. A randomized, open-label phase 3 trial of BMS-936558 (nivolumab) versus investigator's choice in advanced (unresectable or metastatic) melanoma patients progressing post anti-CTLA-4 therapy: study CA209037; clinical protocol; revised protocol number 05; incorporates amendment 12 [unveröffentlicht]. 2014.

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (BMS-936558): study CA209037; interim adhoc report [unveröffentlicht]. 2015.

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(4): 375-384.

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial; supplementary appendix. *Lancet Oncol* 2015; 16(4): 375-384.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 25 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 25: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt	
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab ^b	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
3	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A ergänzend dargestellt.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus</p>				

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der jeweils für alle Patienten den Zusatznutzens wie folgt ableitete:

- nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist:
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist:
Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
- vorbehandelte Patienten:
Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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 A, Abschnitt 3.1)

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen wie folgt festgelegt:

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

Nicht vorbehandelte Patienten

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor Vemurafenib und für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor Dacarbazin als Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Der pU gibt außerdem an, für Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor auch Ergebnisse gegenüber Ipilimumab darzustellen.

Vorbehandelte Patienten

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und zieht eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (Therapie nach Wahl des Arztes) heran. Er beschränkt die Optionen der patientenindividuellen Therapie jedoch auf die Wirkstoffe Ipilimumab, Vemurafenib und Dacarbazin. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da beispielsweise mit Dabrafenib und Lomustin 2 weitere in Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung des Melanoms zur Verfügung stehen. Durch diese Einschränkung wurde jedoch keine relevante Studie ausgeschlossen, sodass das abweichende Vorgehen des pU ohne Konsequenz bleibt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen. Die Bewertung soll laut pU bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCT erfolgen. Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend dargestellt.

Vergleichstherapie

Für Fragestellung 3 (vorbehandelte Patienten) beschränkt der pU die patientenindividuelle Therapie auf die Wirkstoffe Ipilimumab, Vemurafenib und Dacarbazin. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da es durch dieses Vorgehen nicht zum Ausschluss relevanter Studien gekommen ist. Es bleibt aber ohne weitere Konsequenz, da es durch dieses Vorgehen nicht zum Ausschluss relevanter Studien gekommen ist (siehe Abschnitt 2.7.1).

Endpunkte

Der pU benennt in seiner Fragestellung und den Einschlusskriterien in den Endpunktkategorien jeweils konkrete Instrumente, beispielsweise EORTC QLQ-C30 und EQ-5D zur Messung von Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Er orientiert sich dabei offensichtlich an den Instrumenten, die in seinen Studien angewendet wurden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da die jeweiligen Endpunkte möglicherweise auch mit anderen Instrumenten erhoben werden können. Das Vorgehen des pU bleibt jedoch ohne weitere Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat.

Nicht für alle vom pU genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

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 A (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 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für randomisierte, kontrollierte Studien (RCT). Dieser Methodik wird gefolgt.

Zusätzlich macht der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) unter Bezug auf das IQWiG Methodenpapier [16] Angaben zur Ableitung der qualitativen Ergebnissicherheit sowie den Anforderungen für einen Beleg aus einer einzelnen Studie. Auch diesem Vorgehen wurde gefolgt.

In Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) benennt der pU allerdings folgende Kriterien für die Ableitung eines Belegs oder eines Hinweises auf Zusatznutzen: „Bei hoch signifikantem Ergebnis ($p < 0.01$): Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 \leq p \leq 0,05$): Hinweis.“ Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens (z. B. Hinweis) müssen zum einen über den p-Wert hinaus weitere Kriterien berücksichtigt werden (z. B. Verblindung von Arzt und Patient). Zum anderen erfordert die Ableitung eines Belegs aus einer einzigen Studie laut IQWiG Methodenpapier 4.2 [16] unter anderem einen p-Wert von $< 0,001$.

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 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, inklusive des Patientenflussdiagramms) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt die Patienten in den Studien mittels der folgenden Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, Stadium der Erkrankung nach AJCC (Stadium III, Stadium IV), PD-L1-Status, BRAF-V600-Mutationsstatus (in Studien mit gemischter Population), ethnische Herkunft, ECOG-PS, Hirnmetastasen, Metastasierungs-Status, 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), Details zu vorherigen Therapien im fortgeschrittenen Stadium (nur vorbehandelte Patienten), vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt), vorherige Radiotherapie, Region und Zeit seit der Erstdiagnose.

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation und wurden im Bewertungsbericht nur um die Darstellung des Ausmaßes der Metastasierung ergänzt, während einige Patientencharakteristika (z. B. Region und Vortherapien) nicht dargestellt wurden.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte benennt der pU Mortalität (Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben), Morbidität (krankheitsbedingte Symptome), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Er beschreibt, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Für die Symptome und die Lebensqualität beschreibt er das für die beiden Instrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Für die in Anhang B ergänzend dargestellte Studie CA209-067 wurden die gleichen Endpunkte berücksichtigt wie für die Studie CA209-066.

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 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 befinden sich Angaben zur Auswertungsmethodik für Zeit-bis-Ereignis-Daten und stetige Daten. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Der pU gibt keine Methodik für Meta-Analysen an. Im Dossier werden auch keine Meta-Analysen durchgeführt. Der pU begründet dies für die beiden Fragestellungen zu nicht vorbehandelten Patienten (A1, A2-1 und A2-2 in Modul 4 A) damit, dass für jede Fragestellung nur eine direkt vergleichende Studie vorläge, beziehungsweise für den adjustierten, indirekten Vergleich nur je eine Studie für Intervention beziehungsweise zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator vorlägen und damit keine Meta-Analyse möglich sei. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Für die Fragestellung zu vorbehandelten Patienten (A3 in Modul 4 A) verweist der pU auf die Studien der Fragestellungen A1 und A2, da er diese für die Ableitung des Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten heranzieht. Der pU legt auch für diese Fragestellung keine metaanalytische Zusammenfassung der Studien vor, ohne dies weiter zu begründen. Da die vom pU für die Fragestellung A3 herangezogene Evidenz jedoch nicht geeignet ist, um einen Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, wird dieses Vorgehen nicht weiter kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Für die über den EORTC QLQ-C30 und die visuelle Analogskala des EQ-5D erhobenen Endpunkte rechnet der pU neben dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) auch eine Kovarianzanalyse pro Erhebungszeitpunkt, allerdings nicht für alle Endpunkte. Da nicht nur im MMRM, sondern auch in der Kovarianzanalyse frühzeitig weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden, konnten diese Auswertungen nicht für die Dossierbewertung herangezogen werden und werden nicht weiter kommentiert.

Im Abschnitt zu den Sensitivitätsanalysen erwähnt der pU auch Zusatzanalysen. Diese Zusatzanalysen eignen sich aber nicht zur Untersuchung der Robustheit methodischer Faktoren und werden daher nicht weiter kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

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

Die beschriebene Methodik zu Subgruppenanalysen für Überlebenszeitanalysen, bzw. Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis wird als adäquat angesehen. Da in der Dossierbewertung keine Ergebnisse zu stetigen Endpunkten verwertbar waren, entfällt die Kommentierung der Methodik der Subgruppenanalysen dieser Endpunkte.

Indirekte Vergleiche

Der pU präsentiert die Methodik für indirekte Vergleiche im Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.6) für Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor) zum Vergleich von Nivolumab mit Vemurafenib. Der pU wählt Dacarbazin als Brückenkompator aus und begründet dies damit, dass zum Zeitpunkt der Durchführung des indirekten Vergleichs für Vemurafenib nur Ergebnisse von RCT gegenüber Dacarbazin vorlagen. Er legt jedoch keine Recherche vor, die das belegt. Da der präsentierte indirekte Vergleich jedoch für Fragestellung 1 nicht verwertbar ist (siehe Abschnitt 2.3.1), bleibt dies ohne Konsequenz. Aus dem gleichen Grund wurde auch die Methodik zu indirekten Vergleichen nicht weiter kommentiert.

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 (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.

Studienselektion

Bei der Studienselektion für Fragestellung 3 hat der pU per Einschlusskriterien nur Studien eingeschlossen, in denen die Therapie nach Wahl des Arztes die Wirkstoffe Vemurafenib, Ipilimumab oder Dacarbazin umfasste. Diese Beschränkung bleibt aber ohne Konsequenz, da in keiner der Studien des pU Lomustin oder Dabrafenib als Teil der Therapie nach Wahl des Arztes gegeben wurden.

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 identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung 1)

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung der Recherchen 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 (Vemurafenib) vs. dem vom pU gewählten Brückenkomparator (Dacarbazin).

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 eine separate bibliografische Recherche zu Vemurafenib durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde eine Suche nach Nivolumab in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese Überprüfung ergab keine weiteren Studien zum Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin – dem vom pU gewählten Brückenkomparator ersten Grades.

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vemurafenib) wurde nicht durchgeführt, da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht verwertbar ist.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

2.7.2.3.2.1 Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor eine BRAF-V600-Mutation aufweist (BRAF-V600-mut)

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab mit der Vergleichstherapie Vemurafenib. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Dacarbazin legt der pU die Studie CA209-066 mit Nivolumab bei Patienten mit einem BRAF-V600-wt Melanom und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib bei Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom vor. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar. Dies ist dadurch begründet, dass die beiden Studien nicht hinreichend ähnlich sind, um gemeinsam in einem indirekten Vergleich betrachtet zu werden. Zudem waren in der Studie CA209-066 ausschließlich Patienten mit einem BRAF-V600-wt Melanom eingeschlossen, die nicht der Fragestellung entsprechen. Dabei kann der pU aber die Zweifel an der Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und Dacarbazin vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms nicht ausräumen (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.7.2.3.2.2 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor keine BRAF-V600-Mutation aufweist (BRAF-V600-wt)

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor legt der pU eine RCT (Studie CA209-066) vor, in der Nivolumab mit Dacarbazin verglichen wurde. Er zieht diese Studie zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

Dem pU wird in der Einschätzung gefolgt, dass die Studie CA209-066 für die Ableitung des Zusatznutzens relevant ist. Einzelne Aspekte zur Studienrelevanz werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Über die Studie zum Vergleich von Nivolumab und Dacarbazin hinaus stellt der pU eine weitere RCT (Studie 209-067) ergänzend dar, in der Nivolumab mit Ipilimumab verglichen wurde. Da der pU jedoch aus den beiden Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Dacarbazin oder Ipilimumab) Dacarbazin als Vergleichstherapie zur Untersuchung des Zusatznutzens von Nivolumab ausgewählt hat, wird die Studie CA209-067 lediglich ergänzend in Anhang B dargestellt. Diese ergänzende Darstellung beruht insbesondere darauf, dass sich im vorliegenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms die Therapieoptionen in den letzten Jahren deutlich erweitert haben und durch die ergänzende Darstellung ein umfassenderes Bild dieser Therapieoptionen vermittelt werden kann.

2.7.2.3.2.3 Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Studie CA209-037

Zur Bewertung des Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten identifiziert der pU zunächst die direkt vergleichende Studie CA209-037 in der Nivolumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (Dacarbazin oder Carboplatin + Paclitaxel) verglichen wurde. Er zieht diese Studie jedoch aufgrund eines aus seiner Sicht zu hohen Verzerrungspotenzials nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Hierfür benennt er neben der fehlenden Randomisierung in der von ihm vorgelegten Teilpopulation folgende 3 Aspekte:

Abbruchquoten

In der Studie CA209-037 brachen nach Angaben des pU nach der Offenlegung der Therapiearme 31 (23,3 %) der 133 randomisierten Patienten im Arm mit einer Therapie nach Wahl des Arztes und davon 11 (19,7 %) der 56 randomisierten Patienten mit Dacarbazin als Therapie nach Wahl des Arztes bereits vor Beginn ihrer randomisierten Studienbehandlung die Studie ab. Im Nivolumab-Arm brachen nur 4 (1,5 %) der Patienten zu diesem Zeitpunkt die Studie ab. Selbst wenn diese Patienten alle unter den 111 Patienten gewesen wären, für die der Prüfarzt vor der Randomisierung Dacarbazin als Therapie nach Wahl des Arztes gewählt hatte, würde der Unterschied in den Abbruchquoten mehr als 15 Prozentpunkte betragen. Dem pU wird dahingehend gefolgt, dass bei zu unterschiedlichen Abbruchquoten in den Behandlungsarmen und dem damit verbundenen Problem fehlender Werte die Daten nicht mehr verwertet werden können. Ob die Daten in der vorliegenden Situation verwertet

werden können, lässt sich nicht abschließend beurteilen, da die Angaben für die relevante Teilpopulation im Nivolumab-Arm nicht vorliegen (siehe Abschnitt 2.5.1.2). Zur Prüfung, ob die Daten aus der Studie verwertbar sind, müsste endpunktspezifisch untersucht werden, wie in den Analysen mit den Patienten umgegangen wurde, die zwar randomisiert wurden, aber keine randomisierte Studienbehandlung erhielten.

Prognostische Faktoren

Der pU beschreibt als weiteren verzerrenden Aspekt, dass in der Studie prognostische Faktoren wie das Vorliegen von Hirnmetastasen oder ein erhöhter LDH-Spiegel im Serum trotz der randomisierten Zuordnung in die Behandlungsarme ungleich und zuungunsten von Nivolumab verteilt waren. Da der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vorlegt, kann das Ausmaß einer möglichen Ungleichverteilung nicht abschließend beurteilt werden. Grundsätzlich ist aber unter der Voraussetzung eines korrekten Randomisierungsverfahrens davon auszugehen, dass sich prognostische Faktoren allenfalls zufällig ungleich verteilen können.

Nachbehandlung

Der pU führt außerdem an, dass nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung etwa 30 % der Patienten im Arm mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (31,6 % im gesamten Behandlungsarm und 30,4 % unter Dacarbazin) eine weitere Therapie mit einem Anti-PD-L1-Antikörper erhielten. Von den Patienten im Nivolumab-Arm wurden hingegen nur 5,5 % mit einem weiteren Anti-PD-L1-Antikörper behandelt. Nach Ansicht des pU handelt es sich aufgrund der ähnlichen Wirkmechanismen der Anti-PD-L1-Antikörper um ein Cross-over (Treatment-Switching). Dadurch werde insbesondere der Endpunkt Gesamtüberleben verzerrt. Dieser Einschätzung des pU wird nur zum Teil gefolgt. Die weitere Behandlung nach Beenden der Studienmedikation – auch in weiteren klinischen Studien – ist Therapiealltag in diesem Anwendungsgebiet. Zudem besteht die Möglichkeit, den Einfluss der Folgetherapie auf das Gesamtüberleben in weiteren Analysen zu untersuchen.

Relevanz der Studie CA209-037 für die vorliegende Bewertung

Unabhängig davon, ob dem pU bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials in allen Punkten gefolgt wird, wird die Studie für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da die Randomisierung in der vom pU selektierten Teilpopulation, die gemäß deutschem Zulassungsstatus behandelt wurde, nicht mehr gegeben ist. Eine umfassende Erläuterung findet sich in siehe Abschnitt 2.5.1.2.

Abschließend ist anzumerken, dass aus der Studie CA209-037 ein Zusatznutzen nur für Patienten abgeleitet werden könnte, für die nach einer Progression unter oder nach der vorherigen Behandlung Dacarbazin als Folgetherapie angezeigt ist.

Studien mit nicht vorbehandelten Patienten

Da der pU keine aus seiner Sicht relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Therapie nach Wahl des Arztes bei vorbehandelten Patienten identifiziert, zieht er die Ergebnisse der Studien zu nicht vorbehandelten Patienten für Fragestellung 3 heran, um diese auf die Fragestellung der vorbehandelten Patienten zu übertragen. Es handelt sich hierbei um die Studien CA209-066 (Nivolumab vs. Dacarbazin) und CA209-067 (Nivolumab vs. Ipilimumab) aus Fragestellung 2 sowie den indirekten Vergleich aus Fragestellung 1 (Nivolumab vs. Vemurafenib).

Dabei argumentiert der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.4), dass die Patientencharakteristika im Nivolumab-Arm der Studien CA209-066 und CA209-067 mit nicht vorbehandelten Patienten vergleichbar seien mit den Patientencharakteristika der vorbehandelten Patienten im Nivolumab-Arm der Studie CA209-037. Dabei räumt er jedoch selbst ein, dass sich die vorbehandelten Patienten hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere in einer ungünstigeren Ausgangslage befinden. Diese Einschätzung wird geteilt. Vor diesem Hintergrund ist es auch nicht möglich, die Ergebnisse von therapienaiven auf vorbehandelte Patienten zu übertragen.

Auch dem Argument des pU, dass der G-BA in seinem Beschluss zu Vemurafenib [17], keine Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten vorgenommen habe, wird für die vorliegende Bewertungssituation nicht gefolgt. Da sich die therapeutischen Behandlungssituationen, insbesondere mit der Einführung der neuen Wirkstoffe wie Vemurafenib, Ipilimumab und Dabrafenib deutlich geändert haben, ist die heutige mit der damaligen Situation nicht vergleichbar.

Zusammenfassung

Damit liegen insgesamt für Fragestellung 3 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Fragestellungen 1 und 3 liegen keine verwertbaren Daten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe die Abschnitte 2.3.1, 2.5.1.1 und 2.7.2.3.2.3). Daher beziehen sich die folgenden Ausführungen ausschließlich auf die Ergebnisse zur Fragestellung 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor).

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population (Fragestellung 2)

Die Angaben des pU zum Design und der Patientenpopulation der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und der Patientenpopulation der Studie CA209-066 sind weitgehend ausreichend. Zur besseren Nachvollziehbarkeit wurden die Angaben zur

Studiendauer, den Studieninterventionen und der geplanten Nachbeobachtung mit Angaben aus dem Studienbericht ergänzt. Darüber hinaus fehlen in Modul 4 A die Angaben zur Nachbeobachtungsdauer für die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen. Diese Angaben liegen auch im Studienbericht nicht vor und konnten daher nicht ergänzt werden.

Population

In die Studie CA209-066 wurden gemäß den Einschlusskriterien erwachsene nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Melanom (nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV gemäß der AJCC-Klassifikation [18]) eingeschlossen.

Diese Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in der vorliegenden Fragestellung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CA209-066 aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dabei führt der pU an, dass rund 69 % der Patienten in Deutschland und westlichen Industrieländern rekrutiert wurden und 99,5 % der Patienten der ethnischen Gruppe „weiß“ zugehören.

Unter Bezugnahme auf eine prospektive deutschlandweite Kohortenstudie [19] macht der pU Angaben zu Alter und Geschlecht aufgrund einer Stichprobe, in der die Patienten anders als in der Studie CA209-066 nur zu 9 % im Stadium III und 2,4 % im Stadium IV waren. Des Weiteren gibt der pU an, dass es keine deutschlandweiten Informationen zur Behandlung der Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wt Melanom gebe.

Schließlich verweist der pU darauf, dass die Dosis des Dacarbazin in der Studie (1000 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 alle 3 Wochen) mit den Angaben in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [14] in Einklang stehe. Diese Ansicht wird geteilt.

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 (Fragestellung 2)

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zur der eingeschlossenen Studie und der in Anhang B zusätzlich dargestellten Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Kommentare zum Verzerrungspotenzial der Studie CA209-066 befinden sich in diesem Abschnitt, während sich die Kommentare zum Verzerrungspotenzial der Studie CA209-067 in Anhang B, Abschnitt B.2.2 befinden.

Der pU beurteilte das Verzerrungspotenzial der Studie CA209-066 auf Studienebene als niedrig. Dieser Beurteilung wurde gefolgt. Es wurden 54 Patienten im Verlauf der Studie aus Sicherheitsgründen und zur Entscheidung über weitere Therapie entblindet. Es liegt keine Information darüber vor, wie die entblindeten Patienten auf die Behandlungsarme verteilt sind. Die Auswirkung der Entblindung auf das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene beurteilt und gegebenenfalls entsprechend kommentiert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde vom pU ebenfalls niedrig eingeschätzt. Dieser Einschätzung wurde nicht gefolgt, denn die Studie wurde aufgrund ungeplanter Zwischenauswertungen der Gesamtmortalität, ohne a priori festgelegtes Abbruchkriterium, vorzeitig beendet. Dadurch wird das Fehlerniveau 1. Art nicht eingehalten, womit der Endpunkt Gesamtüberleben potenziell hoch verzerrt ist. Die Entblindung von 54 Patienten im Verlauf der Studie trug nicht zum hohen Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts bei.

Die Daten zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie zum Endpunkt Nebenwirkungen sind aus folgenden Gründen nicht verwertbar: In den Auswertungen der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Analysen mit dem MMRM weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt. Bei der Erhebung der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden auch Progressionsereignisse der Grunderkrankung als unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Der hohe Anteil der UE aufgrund der Progression der Grunderkrankung lässt keine sichere Aussage über höheren oder geringeren Schaden zu (siehe die Abschnitte 2.4.2.3 und 2.7.2.4.3). Für diese Endpunkte entfiel daher eine reguläre Beurteilung des Verzerrungspotenzials. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Nutzenendpunkten ein hohes und den Nebenwirkungen ein niedriges Verzerrungspotenzial zuschreibt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse (Fragestellung 2)

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.2) des Dossiers.

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 Studie CA209-066 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. Für die in Anhang B ergänzend dargestellte Studie CA209-067 wurden die gleichen Endpunkte berücksichtigt, wie für die Studie CA209-066.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant und wurde in der Studie CA209-066 gemessen als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jedweder Ursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen.

Der pU gibt unter Verweis auf die Leitlinien der EMA [20,21] an, dass das progressionsfreie Überleben (PFS) von der EMA als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird. Er beschreibt, dass er PFS als relevante Analyse zum Gesamtüberleben betrachte, sofern Ergebnisse für das Gesamtüberleben noch nicht vorliegen bzw. nur explorativ zu betrachten sind oder wegen zu großer Verzerrung durch Folgetherapien wenig Aussagekraft haben. Für die Studie CA209-066 stellt er die Ergebnisse zum PFS zusätzlich dar, ohne diese Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Er zieht das PFS jedoch für die im Anhang B zusätzlich dargestellte Studie CA209-067 zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Daher wird die Relevanz des Endpunktes kommentiert.

Die Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS wird nicht geteilt, da für das PFS als Ereignisse neben den Todesfällen nur die Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 berücksichtigt wurde. Die Beurteilung der Progression nach RECIST Version 1.1 erfolgt auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Das PFS ist daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant. Der pU hat das PFS nicht als Surrogatendpunkt aufgefasst und dementsprechend auch keine Angaben zur Validierung gemacht.

- Symptomatik nach EORTC QOL30: eingeschlossen

Der krebspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) wurde 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 [22].

Der zur Messung der Symptomatik vorgesehene Teil des EORTC QLQ-C30 besteht aus Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Fragen erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine Verschlechterung der Symptome [23]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die Erhebung erfolgte am Tag der Randomisierung, zu Woche 7 und alle 6 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung. Zusätzlich erfolgte die Erhebung 30 ± 7 Tage und 91 bis 121 Tage nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung.

In Modul 4 A liegen MMRM-Auswertungen zu den Veränderungen der Mittelwerte nach der Randomisierung vor. Diese Auswertungen sind nicht verwertbar, da sie nur auf Daten von knapp 62 % der Patienten beruhen. Für diesen Endpunkt liegen auch im Rest des Dossiers keine verwertbaren Auswertungen vor.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Abweichend vom pU wurde der Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

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.

Die Erhebung erfolgte am Tag der Randomisierung, zu Woche 7 und alle 6 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung. Zusätzlich wurde der Gesundheitszustand EQ-5D VAS 30 ± 7 Tage und 91 bis 121 Tage nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung erhoben. Danach erfolgte die Erhebung 1 Jahr lang alle 3 Monate und ab dann alle 6 Monate.

In Modul 4 A liegen MMRM-Auswertungen zu den Veränderungen der Mittelwerte nach der Randomisierung vor. Diese Auswertungen sind nicht verwertbar, da sie nur auf Daten von etwa 61 % der Patienten beruhen. Für diesen Endpunkt liegen auch im Rest des Dossiers keine verwertbaren Auswertungen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 wird mit einer Skala globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist validiert [22].

Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zur Skala globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine Verbesserung der Funktionen [23]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Funktionsskalen des Instruments der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die Erhebung erfolgte am Tag der Randomisierung, zu Woche 7 und alle 6 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung. Zusätzlich wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität 30 ± 7 Tage und 91 bis 121 Tage nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung erhoben.

In Modul 4 A liegen MMRM-Auswertungen zu den Veränderungen der Mittelwerte nach der Randomisierung vor. Diese Auswertungen sind nicht verwertbar, da sie nur auf Daten von knapp 62 % der Patienten beruhen. Für diesen Endpunkt liegen auch im Rest des Dossiers keine verwertbaren Auswertungen vor.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D Index Wert: nicht eingeschlossen

Neben der oben beschriebenen VAS enthält der EQ-5D 5 Fragen zu verschiedenen Domänen zum Zeitpunkt der Messung mit jeweils 3 Antwortkategorien. Diese 5 Fragen schreibt der pU ebenfalls der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Die Erhebung erfolgte am Tag der Randomisierung, zu Woche 7 und alle 6 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung. Zusätzlich wurde der EQ-5D 30 ± 7 Tage und 91 bis 121 Tage nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung erhoben. Danach erfolgte die Erhebung 1 Jahr lang alle 3 Monate und ab dann alle 6 Monate.

In Modul 4 A liegen MMRM-Auswertungen zu den Veränderungen der Mittelwerte nach der Randomisierung vor für den Indexwert und die Summenwerte der einzelnen Dimensionen. Beim Indexwert fehlen die Angaben, ob er anhand der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom abgeleitet wurde. Die Auswertungen auf Basis der Summenwerte der einzelnen Dimensionen können nicht interpretiert werden, da den Messwerten keine arithmetischen Eigenschaften zugeordnet werden können [24].

Schließlich ist zu bemerken, dass nur knapp 61 % der Patienten in den MMRM-Auswertungen berücksichtigt wurden.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUE: eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor
- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor
- Spezifische UE: nicht eingeschlossen

In der Studie CA209-066 wurden die Nebenwirkungen über die UE erhoben. Diese Erhebung erfolgte gemäß den Standardkriterien in klinischen Studien. Die Auswertung umfasst alle UE zwischen dem Beginn der randomisierten Studienbehandlung und 30 ± 7 Tage (30-Tage-Auswertung) nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung. Zusätzlich gibt es im Dossier für die Gesamtrate UE und schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4 und 5) Auswertungen zwischen dem Beginn der randomisierten Studienbehandlung und 91 bis 121 Tage (100-Tage-Auswertung) nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung.

Der pU legt unterschiedliche Auswertungen vor: naive Proportionen der Patienten mit UE (für Gesamtraten von SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] sowie für spezifische UE sowie im Studienbericht unterteilt nach SOC und PT), eine Auswertung der Inzidenzdichten und eine Überlebenszeitanalyse der Zeit bis zum ersten Ereignis (für die jeweiligen Gesamtraten von UE und spezifische UE). Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen wären in der Nutzenbewertung die Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum ersten Ereignis zu bevorzugen gewesen. Diese Auswertungen sind jedoch auch nicht verwertbar, da unklar ist, inwieweit die Gesamtraten der UE, für die diese Analysen vorliegen, aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.4.2.3).

Dabei geht aus den Studienunterlagen nicht klar hervor, wie mit der Progression der Grunderkrankung bei der Dokumentation der UE zu verfahren war. Während die Progression der Grunderkrankung im Studienprotokoll nicht von der Dokumentation der UE ausgenommen wurde, heißt es in der Ausfüllhilfe zu nicht schwerwiegenden UE, dass die Progression nicht als UE dokumentiert werden brauchte. In der Ausfüllhilfe der SUE hingegen wird die Progression nicht erwähnt, es ist aber im Studienprotokoll angegeben, dass Krebs immer als SUE aufzufassen war. Die tatsächlich dokumentierten UE enthalten hohe Anteile von Ereignissen, die darauf hinweisen, dass die Progression der Erkrankung als UE erfasst wurde (z. B. traten Ereignisse des PT „Progression eines malignen Neoplasmas“ bei 10 (4,9 %) Patienten im Nivolumab-Arm und 17 (8,3 %) Patienten im Dacarbazin-Arm auf). Für die vorliegende Bewertung wäre es hingegen erforderlich, UE-Auswertungen ohne die Erfassung des Progresses der Grunderkrankungen (wie die Erfassung der PTs Progression eines malignen Neoplasmas oder bösartiges Melanom) heranzuziehen, um eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin vornehmen zu können. Unter dieser Voraussetzung wären in der vorliegenden Studiensituation Überlebenszeitanalysen und Berechnungen des HR, basierend auf einer möglichst langen Beobachtungszeit (100-Tage-Auswertung) eine geeignete Herangehensweise. Für die Auswertungen nach Schweregrad wären entweder Auswertungen der CTCAE-Grade ≥ 3 oder Auswertungen der CTCAE-Grade 3 und 4 (unter Einschluss der Ereignisse der später verstorbenen Patienten) eine sinnvolle Vorgehensweise. Auf Basis geeigneter Auswertungen wäre dann auch eine Abwägung von Nutzen und Schaden von Nivolumab gegenüber Dacarbazin möglich.

Aus den genannten Gründen waren die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der HR für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Daher wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die UE lediglich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen getroffen (siehe Abschnitt 2.4.2.3 und Anhang D).

Spezifische UE

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu spezifischen UE (select UE) vor, welche er im Rahmen seines klinischen Entwicklungsprogramms definiert hat. Dabei handelt es sich um immunvermittelte UE, die nach folgenden Leitprinzipien ausgewählt wurden:

- 1) UE, die sich in Art, Häufigkeit oder Schwere von UE unterscheiden können, die von Nicht-Immuntherapien verursacht werden
- 2) UE, die zu ihrer Behandlung einer Immunsuppression (z.B. mit Kortikosteroiden) bedürfen können
- 3) UE, bei denen frühzeitige Erkennung und Behandlung eine schwere Toxizität abschwächen können
- 4) UE, für welche mehrfache Ereignisbezeichnungen zu benutzen sind, um eine einzelne UE-Art zu beschreiben, und die somit die Zusammenfassung verschiedener Bezeichnungen zur vollständigen Charakterisierung notwendig machen können

Wenngleich diese Leitprinzipien zur Signaldetektion im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprogramms geeignet sein mögen, kann mit ihnen keine messsichere Operationalisierung immunologischer UE zur Bestimmung des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Stattdessen wurden zunächst die naiven Proportionen der in der Studie CA209-066 häufiger aufgetretenen UE aufgelistet (siehe Anhang D). Danach wurden die Ergebnisse der patientenrelevanten UE mit auffälligen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen dargestellt (siehe Tabelle 16) und für eine qualitative Bewertung der Nebenwirkungen herangezogen.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU hat die Behandlungsdauer und die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben dargestellt. Es fehlen aber Angaben zur Beobachtungszeit der Endpunkte für die Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen. Anhand dieser Angaben hätte der Unterschied der Beobachtungsdauer in den Studienarmen und seine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial besser eingeschätzt werden können.

In seinen Überlebenszeitanalysen hätte der pU auch die 25-%-Quantile zu den Überlebenszeitanalysen darstellen können, in denen weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten und somit die mediane Überlebenszeit nicht geschätzt werden konnte.

In den Analysen zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlt eine Analyse zu den Ursachen fehlender Werte. Somit lässt sich nicht abschätzen, ob die fehlenden

Daten missing (completely) at random waren oder nicht. Darüber hinaus liegen keine Sensitivitätsanalysen unter Anwendung verschiedener Ersetzungsstrategien für fehlende Werte vor. Die vorliegenden Sensitivitätsanalysen auf Basis der Patienten mit Messwerten sind nur sehr bedingt interpretierbar, da der Anteil der Patienten im Verlauf der Studie rasch sinkt.

Schließlich hat der pU die HR für die UE nur basierend auf den Ereignissen erstellt, die bis zu 30 ± 7 Tage (30-Tage-Auswertung) nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation aufgetreten sind, obwohl die Datenerhebung auch Ereignisse umfasste, die bis zu 121 Tage (100-Tage-Auswertung) nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung aufgetreten sind. Die 100-Tage-Auswertung wäre zu bevorzugen gewesen, da sie mehr Informationen berücksichtigt als die 30-Tage-Auswertung.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen / potenziellen Effektmodifikatoren vor:

- PD-L1-Status (positiv vs. negativ / nicht quantifizierbar)
- Metastasierung zu Studienbeginn (M0 / M1a / M1b vs. M1c)
- Altersgruppe I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Altersgruppe II (< 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Altersgruppe III (< 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 bis < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Rasse I (weiß vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Rasse II (weiß vs. andere)
- Region I (West-Europa + Kanada vs. Rest der Welt)
- Region II (West-Europa vs. Kanada vs. Rest der Welt)
- ECOG-PS (0 vs. 1)
- Hirnmetastasen (ja vs. nein)
- Raucher (ja vs. nein)
- Serumspiegel der LDH I (\leq ULN vs. $>$ ULN)
- Serumspiegel der LDH II ($\leq 2 * ULN$ vs. $> 2 * ULN$)
- Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie (neoadjuvant vs. adjuvant)
- Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)
- Stadium der Erkrankung nach AJCC (III vs. IV)

Von diesen Subgruppenmerkmalen wurden die Altersgruppe II und das Geschlecht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden die Metastasierung zu Studienbeginn, der ECOG-PS und der Serumspiegel der LDH als Ausdruck der Schwere der Erkrankung eingeschlossen. Schließlich wurde der PD-L1-Status als potenziell relevanter Effektmodifikator eingeschlossen, da der Wirkmechanismus von Nivolumab über den PD-L1 Rezeptor vermittelt wird.

Die Altersgruppe II wurde gewählt, weil ihre Trennwerte a priori bestimmt wurden und nicht post hoc, wie für die Altersgruppen I und III. Die Subgruppenanalysen zur Region wurden nicht berücksichtigt, da die Zuteilung der Länder zu den einzelnen Regionen nicht nachvollziehbar ist.

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

Der vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegte indirekte Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Wahl des Arztes [Fragestellung 1]) wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.2.3.2.1).

Für die Fragestellungen 2 und 3 hat der pU keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3) an, keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen zu haben. In Abschnitt 4.3.1.3.4 stellt er jedoch zur Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab für vorbehandelte Patienten der Fragestellung 3 auch Ergebnisse aus 2 nicht kontrollierten Studien dar. Dabei handelt es sich um die Studien CA209-003 [25] und CA209-006 [26]. Da der pU die Ergebnisse dieser beiden Studien bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5.1.2), werden sie nicht weiter kommentiert.

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 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf den von ihm vorgelegten indirekten Vergleich. Dieser ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vs. Vemurafenib nicht verwertbar (siehe die Abschnitte 2.3.1, 2.7.2.5 und 2.7.2.9.1). Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

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

Die Aussagen im Folgenden beziehen sich auf die Ableitung des Zusatznutzens aus dem Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin, da der pU aus den beiden Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ipilimumab oder Dacarbazin) Dacarbazin als Vergleichstherapie gewählt hat.

Der pU ordnet die Studie CA209-066 der Evidenzstufe 1b zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Ebenfalls gefolgt wird der Einschätzung des pU, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist.

Des Weiteren schätzt der pU das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben und die Endpunkte zu den UE (SUE, schwere UE und Therapieabbruch wegen UE) als niedrig ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für das Gesamtüberleben ergibt sich die Abweichung aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studien anhand der Ergebnisse einer ungeplanten Zwischenauswertung (siehe die Abschnitte 2.4.2.2 und 2.7.2.2). Für die Endpunkte zu den UE ergibt sich die Abweichung aus der Tatsache, dass die vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen aufgrund des hier erfassten hohen Anteils von Ereignissen, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, nicht verwertbar sind und die Bewertung anhand qualitativer Betrachtungen der naiven Proportionen der Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis erfolgen musste. Diese Betrachtungen sind aufgrund des deutlichen Unterschiedes in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen nur sehr bedingt interpretierbar (siehe die Abschnitte 2.4.2.3 und 2.7.2.4.3).

Zum Verzerrungspotenzial der Endpunkte für die Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität macht der pU in Abschnitt 4.4.1.2 keine Angaben. Laut den Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.3.1.2, 4.3.1.3.3.1.3 und 4.3.1.3.3.1.4 erachtet der pU das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch, sieht die Ergebnisse aber noch als verwertbar an. Demgegenüber werden die Ergebnisse als nicht verwertbar erachtet, da der Anteil der in den Auswertungen berücksichtigten Patienten mit etwa 62 % selbst für eine Auswertung mittels einer MMRM zu niedrig ist (siehe die Abschnitte 2.4.2.2, 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3).

Schließlich gibt der pU an, dass sich die Studie CA209-066 zusätzlich zur aus seiner Sicht hohen Aussagekraft der Studienergebnisse aus mehreren Gründen zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen eigne. Dabei verweist der pU darauf, dass es bei onkologischen Indikationen üblich sei, nur eine Zulassungsstudie durchzuführen, und dass die Studie CA209-066 aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils vorzeitig beendet wurde. Darüber

hinaus verweist der pU auf die hohe Anzahl von Studienzentren, die kleinen p-Werte und die konsistenten Ergebnisse über Subgruppen hinweg.

Dieser Einschätzung des pU wird aus mehreren Gründen nicht gefolgt.

Die Anforderung, dass zur Ableitung eines Belegs in der Regel mindestens 2 voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und einem statistisch signifikanten Effekt vorliegen, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare ergebnissichere Studien infrage gestellt wird [16] gilt unabhängig von der Indikation und dem Vorgehen von Zulassungsbehörden.

Es ist zwar richtig, dass die Studie CA209-066 aufgrund des Vorteils im Gesamtüberleben vorzeitig beendet wurde. Problematisch ist jedoch, dass die vorzeitige Beendigung aufgrund einer regelmäßigen Beurteilung unverblindeter Daten und einer ungeplanten Zwischenanalyse erfolgte. Die vorzeitige Beendigung der Studie führte zusätzlich dazu, dass die Nachbeobachtung eines Teils der Patienten sehr kurz war. Diese beiden Gesichtspunkte werden auch von der EMA im European Public Assessment Report (EPAR) als problematisch angesehen [27]. Zukünftige Auswertungen werden jedoch schwierig zu interpretieren sein, da die Studie mit der vorzeitigen Beendigung entblindet wurde und die Patienten des Dacarbazin-Arms zu einer Behandlung mit Nivolumab wechseln konnten (Treatment-Switching).

Zudem fehlen Daten, anhand derer man die Konsistenz der Ergebnisse innerhalb der Studie, über alle interessierenden Teilpopulationen hinweg, für alle relevanten Endpunkte überprüfen könnte.

Aus diesen Gründen können aus der Studie CA209-066 maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Der pU bezieht sich in seinen Angaben zur Aussagekraft der Nachweise zum Vergleich von Nivolumab vs. einer Therapie nach Wahl des Arztes für vorbehandelte Patienten auf die Studie CA209-037 mit vorbehandelten Patienten und die Studien CA209-066 und CA209-067 mit nicht vorbehandelten Patienten. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar (siehe die Abschnitte 2.5.1.2 und 2.7.2.3.2.3) und werden daher nicht weiter kommentiert.

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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

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

Basierend auf dem von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich leitet der pU für Nivolumab zur Behandlung von nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierten) BRAF-V600-mut Melanom einen Anhaltspunkt für einen (mindestens) beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit den statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Nivolumab für die Endpunkte jegliches UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE.

Diese Einschätzung wird nicht geteilt, da der vom pU verwendete indirekte Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 2.3.1).

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

Die Aussagen im Folgenden beziehen sich auf die Ableitung des Zusatznutzens aus dem Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin, da der pU aus den beiden Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ipilimumab oder Dacarbazin) Dacarbazin als Vergleichstherapie gewählt hat. Der vom pU ergänzend dargestellte Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab wurde ebenfalls nur ergänzend dargestellt (siehe Anhang B). Für diesen Vergleich stellt der pU zudem die Angaben zum Zusatznutzen in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2.2) ergänzend dar.

Der pU leitet für Nivolumab zur Behandlung von nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierten) BRAF-V600-wt Melanom einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin ab. Er begründet dies mit den statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Nivolumab für die Endpunkte Gesamtüberleben, jegliches UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) und Therapieabbruch wegen UE. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben zieht der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht heran.

Hinsichtlich der Ergebnissicherheit wird vom pU abgewichen, da sich aus der Studie CA209-066 wie in Abschnitt 2.7.2.8.1 ausgeführt maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten lassen. Der Endpunkt jegliches UE wurde nicht herangezogen; die Auswertungen für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) und Therapieabbruch wegen UE sind aufgrund des hier erfassten hohen Anteils von Ereignissen, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, nicht interpretierbar. Daher wurde für diese Endpunkte eine qualitative Bewertung der naiven Proportionen von Patienten mit Ereignissen vorgenommen.

Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Die Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin ist in Abschnitt 2.4.3 dargestellt.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Der pU leitet für Nivolumab zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit den Ergebnissen aus der besten verfügbaren Evidenz, die sich im Wesentlichen aus den Ergebnissen zu den Fragestellungen 1 und 2 speist. Die geringe Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt) und die fehlende Quantifizierbarkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens begründet der pU mit der Unsicherheit aus der Übertragbarkeit der Ergebnisse mit nicht vorbehandelten Patienten auf die vorbehandelten Patienten.

Diese Einschätzung wird nicht geteilt, da die vom pU vorgelegten Daten aus den Fragestellungen 1 und 2 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 3 geeignet sind (siehe Abschnitt 2.5.1.2). Die Angaben des pU werden nicht weiter kommentiert.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

Die Ausführungen in diesem Abschnitt betreffen ausschließlich die Fragestellung 1, also den indirekten Vergleich von Nivolumab vs. Vemurafenib für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleichs damit, dass keine direkten Vergleichsstudien zum Vergleich von Nivolumab vs. Vemurafenib vorlägen. Diese Einschätzung wird geteilt (siehe Abschnitt 2.3.1).

Im nächsten Schritt beschreibt der pU, dass er lediglich 2 geeignete Studien für den indirekten Vergleich über den von ihm gewählten Brückenkomparator Dacarbazin gefunden habe. Dies ist auf der Seite von Nivolumab die Studie CA209-066 und auf der Seite von Vemurafenib die Studie BRIM3. Da die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich über Dacarbazin als Brückenkomparator auf Basis von RCT geeignet ist, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen, wird auch diese Einschätzung geteilt.

Da in die Studie CA209-066 nur Patienten mit einem BRAF-V600-wt Melanom eingeschlossen wurden, während in der Studie BRIM3 nur Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom eingeschlossen wurden, versucht der pU zu zeigen, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab und Dacarbazin unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus sind. Schließlich argumentiert der pU, dass die beiden Studien hinreichend ähnlich und somit für den indirekten Vergleich verwertbar seien. Diese Schlussfolgerungen werden nicht geteilt.

In den Ausführungen zur Unabhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit vom BRAF-V600-Mutationsstatus wiederholt der pU die Argumentation aus Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2). Wie bereits in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, können die Ausführungen des pU aber die Zweifel an der Unabhängigkeit der Effekte von Nivolumab und Dacarbazin vom BRAF-V600-Mutationsstatus des Melanoms nicht ausräumen.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.1 dargestellt sind die beiden vom pU berücksichtigten Studien für einen indirekten Vergleich nicht geeignet, da sie nicht ähnlich genug sind. Dies zeigt sich in den großen Unterschieden der Anteile der Patienten mit SUE und Therapieabbruch wegen UE im Dacarbazin-Arm der beiden Studien.

Zusammenfassend ist die Vorlage eines indirekten Vergleichs zur Bearbeitung der Fragestellung 1 nachvollziehbar, der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich eignet sich aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens für diese Fragestellung.

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 Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

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

Der pU begründet in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.3), warum für Fragestellung 3 (vorbehandelte Patienten) aus seiner Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

In seinen Ausführungen stellt der pU die Studiensituation für vorbehandelte Patienten dar. Er verweist er darauf, dass keine RCT zum direkten Vergleich von Nivolumab vs. Vemurafenib oder Nivolumab vs. Ipilimumab vorlägen, und die RCT CA209-037 zum Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin aufgrund der methodischen Mängel nicht verwertbar sei. Darüber hinaus liege keine RCT bei vorbehandelten Patienten mit allen denkbaren Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher sei für die Bewertung eine Gesamtschau der verfügbaren Evidenz vorgenommen worden. Dabei geht der pU nicht nur davon aus, dass die Ergebnisse aus Studien mit nicht vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten übertragbar seien, sondern auch, dass die jeweiligen Vergleichstherapien als identisch zu betrachten seien. Er verweist hierbei auf das Bewertungsverfahren zu Vemurafenib [17], in dem keine Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten getroffen worden sei.

Die Beschreibung der Studiensituation durch den pU ist nachvollziehbar, liefert aber keine Gründe dafür, warum keine validen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen können. Auch der Argumentation des pU, dass wie bei der Bewertung von Vemurafenib keine Unterscheidung zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten erforderlich sei,

wird nicht gefolgt. Da sich die therapeutischen Behandlungssituationen, insbesondere mit der Einführung neuer Wirkstoffe wie Vemurafenib, Ipilimumab und Dabrafenib deutlich geändert haben, ist die heutige mit der damaligen Situation nicht vergleichbar.

Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit von Ergebnissen nicht vorbehandelter Patienten auf vorbehandelte Patienten fraglich, weshalb die Ergebnisse aus den Studien CA209-066 und CA209-067, die mit nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, für den Vergleich von Nivolumab vs. einer Therapie nach Wahl des Arztes nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.3).

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 für Fragestellung 2 (Studie CA209-066) 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 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 [6].

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, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist“ und „Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist“.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Nivolumab 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 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 2011 der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [28]. Hier ermittelt der pU 19 594 neu erkrankte 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) [29]. 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 [30]. 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 %) [31]. Der pU trifft die Annahme, dass alle Patienten im Stadium IV einen nicht resezierbaren Tumor aufweisen.

Somit ergeben sich 744 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 ($n = 2919$), die laut Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2011 am malignen Melanom verstorben sind [32]. 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 2011 verstorben und im selben Jahr erkrankt sind. Die Zahlen ermittelt er über die jeweilige 1-Jahres-Überlebensrate (Stadium III: 92,5 % [33]; Stadium IV: 25,5 % [34]). Daraus ergeben sich 2259 Patienten, die im Jahr 2011 an einem fortgeschrittenen malignen Melanom verstorben sind und nicht im selben Jahr neu erkrankt sind.

Anhand des Verhältnisses der 1-Jahres-Überlebensraten in den Stadien III und IV ermittelt der pU die Anzahl der Patienten, die in Stadium III ($n = 488$) und in Stadium IV ($n = 1771$) verstorben sind. Indem der pU die Anzahl der Sterbefälle stadienspezifisch durch die 1-Jahres-Sterberate (1-Jahres-Überlebensrate) dividiert, ermittelt er eine Prävalenz von 6508 Patienten im Stadium III und 2377 Patienten im Stadium IV. In Stadium III schränkt der pU die Zielpopulation weiterhin auf die Patienten mit nicht resezierbaren malignen Melanomen ($n = 65$ bis 351) ein.

Zur Aufteilung der in früheren Jahren erkrankten Patienten in nicht vorbehandelte und systemisch vorbehandelte Patienten zieht der pU eine deutsche prospektive Kohortenstudie heran [19]. Er ermittelt unter Berücksichtigung der Unsicherheit einen Anteil von 44,8 % bis 63,2 % Patienten mit systemischer Vorbehandlung im Stadium III und IV.

Des Weiteren geht der pU von einem GKV-Anteil von 87,1 % aus. Für den Anteil der Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation geht er von 46 % aus [35].

Somit resultieren 951 bis 1501 systemisch vorbehandelte GKV-Patienten und 1522 bis 1822 nicht vorbehandelte GKV-Patienten, von denen 700 bis 838 Patienten BRAF-V600-Mutation-positiv und 822 bis 984 Patienten BRAF-V600-Mutation-negativ sind.

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 [34]. 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, bei Nichtberücksichtigung der Verteilung der Größe der Populationen der beiden Stadien.

Des Weiteren ist die Berechnung der vorbehandelten Patienten (B) nicht nachvollziehbar und die verwendete prospektive Kohortenstudie [19] 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 dem Beschluss zu Ipilimumab zufolge bei ca. 2000 bis 3000 Patienten [36]. 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 hohen Anteils von Therapienaiven leicht überschätzt. Unter Berücksichtigung der Angaben im Beschluss zu Ipilimumab aus dem Jahr 2013 wird diese Patientengruppe auf 500 bis 1500 Patienten geschätzt [36]. Davon fallen 270 bis 810 Patienten in die Gruppe mit einem BRAF-

V600-Mutation-negativen Tumor und 230 bis 690 Patienten in die Gruppe mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven 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 Voraussrechnung abgebildet werden können.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Für nicht vorbehandelte Patienten:

- deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist: Vemurafenib
- deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist: Dacarbazin oder Ipilimumab

Für vorbehandelte Patienten:

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuell ausgerichtete Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie. Die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen der zur Behandlung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten. Der pU operationalisiert dies, indem er die Therapieoptionen Ipilimumab, Vemurafenib sowie Dacarbazin betrachtet. Als weiteres zugelassenes Chemotherapeutikum im Anwendungsgebiet des metastasierten malignen Melanoms steht Lomustin als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Verfügung. Die Fachinformation enthält jedoch keine Angaben zu den weiteren Bestandteilen der Kombinationstherapie. Weiterhin zugelassen für vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, ist Dabrafenib. Da der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, Vemurafenib bestimmt hat, ist nachvollziehbar, dass Dabrafenib bei der Bestimmung der patientenindividuellen Therapie nicht einbezogen wird.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [6,8,37,38].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [6,8,37,38].

Der Verbrauch von Dacarbazin richtet sich nach der Körperoberfläche, die der pU anhand der Dubois-Formel [39] und den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2014 berechnet [40]. Für den Verbrauch von Nivolumab und Ipilimumab, der sich nach dem Körpergewicht richtet, zieht der pU das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener laut Statistischem Bundesamt heran. Dieses Vorgehen ist plausibel.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vemurafenib, Ipilimumab und Dacarbazin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2015 wieder.

Nivolumab ist mit Stand vom 15.07.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist für Nivolumab, Dacarbazin und Ipilimumab den Zuschlag für die Herstellung der parenteralen Zubereitung laut Hilfstaxe aus.

Weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vom pU nicht berücksichtigt. Kosten für laut Fachinformation erforderliche Zusatzleistungen sowie die Kosten der Infusionen für Nivolumab, Dacarbazin und Ipilimumab sind jedoch in die Jahrestherapiekosten einzubeziehen. So ist während der Behandlung mit Nivolumab laut Fachinformation die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion erforderlich [6]. Unter Behandlung mit Dacarbazin sind die regelmäßige Überwachung von Lebergröße und -funktion und Kontrollen des Blutbilds angezeigt [38]. Vor jeder Gabe von Ipilimumab sind die Leber- und Schilddrüsenwerte zu erheben [37]. Die Fachinformation von Vemurafenib sieht die Überwachung ophthalmologischer Reaktionen, von Elektrolyten, Leberenzymen und Bilirubin und die Durchführung von Computertomographien des Thorax/Brustkorbs vor [8].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 108 311,32 € für Nivolumab sowie mit 74 281,52 € für Ipilimumab, mit 93 108,37 € für Vemurafenib und mit 5317,07 € für Dacarbazin. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine Abschätzung der Versorgungsanteile nicht möglich ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist mit großer Unsicherheit behaftet. Aufgrund des zu hohen Anteils von therapienaiven 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 hohen Anteils von Therapienaiven dagegen leicht überschätzt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Nivolumab, Ipilimumab, Dacarbazin und Vemurafenib sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU stellt den Wirkmechanismus des Arzneimittels sowie weitere Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nachvollziehbar dar, einschließlich einer Abgrenzung des Wirkmechanismus von Nivolumab zu anderen hierfür zugelassenen Wirkstoffen.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Das im Dossier dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung gab es für Nivolumab in Deutschland kein weiteres Anwendungsgebiet.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den jeweiligen Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers stellen die Inhalte der vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan, Annex EPAR) umfassend dar.

Es sind keine relevanten Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 26 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 26: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt	
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	Dacarbazin oder Ipilimumab ^b	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
3	vorbehandelte Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A ergänzend dargestellt.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus</p>				

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

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

Tabelle 27: 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	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom davon:	2473 – 3323	Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist mit großer Unsicherheit behaftet. Aufgrund des zu hohen Anteils von therapienaiven Patienten ist die Aufteilung der Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten nicht korrekt. Die Anzahl der vorbehandelten Patienten liegt bei ca. 3000 Patienten (siehe den Beschluss zu Ipilimumab [36]). Die Größe der Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patienten wird aufgrund des zu hohen Anteils von Therapienaiven leicht überschätzt und liegt bei rund 500 bis 1500 Patienten.
	nicht vorbehandelt	1522 – 1822 ^a	
	BRAF-V600-Mutation-positiv	700 – 838 ^a	
	BRAF-V600-Mutation-negativ	822 – 984 ^a	
	davon: Männer	411 – 492 ^b	
	Frauen	411 – 492 ^b	
vorbehandelt	951 – 1501 ^a		
<p>a: Angaben des pU b: eigene Berechnung des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 28: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a,b}	Kommentar
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom	108 311,32	Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.
Vemurafenib	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist	93 108,37	
Dacarbazin	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	5317,07	
Ipilimumab		74 281,52	
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom	5317,07 – 93 108,37	
a: Angaben des pU b: inklusive Hilfstaxe GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 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. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

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

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

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

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

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

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

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.“*

6 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. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
4. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2014; 372(4): 320-330.
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516.
6. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Lipomed. Dacarbazin Lipomed: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Roche Pharma. Zelboraf 240 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-34 [online]. 11.12.2013 [Zugriff: 16.12.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 199). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
10. 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.
11. Larkin J, Lao CD, Urban WJ, McDermott DF, Horak C, Jiang J et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: a pooled analysis of 4 clinical trials. *JAMA Oncol* 2015; 1(4): 433-440.
12. Meckbach D, Keim U, Richter S, Leiter U, Eigentler TK, Bauer J et al. BRAF-V600 mutations have no prognostic impact in stage IV melanoma patients treated with monotherapy. *PLoS One* 2014; 9(2): e89218.

13. Birkeland E, Busch C, Ognedal Berge E, Geisler J, Jönsson G, Lillehaug JR et al. Low BRAF and NRAS expression levels are associated with clinical benefit from DTIC therapy and prognosis in metastatic melanoma. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30(7): 867-876.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Malignes Melanom: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“; Version 1.1; Langversion [online]. [Zugriff: 21.08.2015]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Melanom-OL-Langversion-V1.1.pdf.
15. Brookmeyer R, Crowley JA. A confidence interval for the median survival time. *Biometrics* 1982; 38(1): 29-41.
16. 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.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Vemurafenib [online]. 06.09.2012 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf.
18. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199-6206.
19. 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.
20. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
21. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
22. 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.

23. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://groups.eortc.be/qol/manuals>.
24. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
25. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol 2014; 32(10): 1020-1030.
26. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. J Clin Oncol 2013; 31(34): 4311-4318.
27. European Medicines Agency. OPDIVO: European public assessment report [online]. 23.04.2015 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf.
28. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland: Neuerkrankungen (Inzidenz) [online]. In: GEKID-Atlas 12.2013. URL: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Help/Altersspezifische%20Angaben_2014.xlsx.
29. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland [Präsentationsfolien]. 31. Deutscher Krebskongress; 19.-22.02.2014; Berlin, Deutschland.
30. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: malignes Melanom; Krankheitsbild [online]. 30.04.2013. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C43_02_20130605_krank.pdf.
31. Roche Pharma. Vemurafenib (Zelboraf): Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 17.02.2012 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-112/2012-02-17_Modul4A_Vemurafenib.pdf.
32. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland [online]. 06.12.2012. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400117004.pdf?__blob=publicationFile.

33. 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: e63137.
34. 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.
35. 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.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ipilimumab [online]. 02.08.2012 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf.
37. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-311.
40. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Ergänzende Angaben zur Fragestellung 1

Tabelle 29: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-066	RCT, doppelblind, parallel	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit BRAF-V600-wt Melanom: nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV gemäß AJCC	Nivolumab (N = 210) Dacarbazin (N = 208)	Screening innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Behandlungsphase: bis zur Progression, bzw. nach der Progression solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte oder bis zur Unverträglichkeit Beobachtungsphase: Bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme	76 Zentren in Argentinien, Australien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Norwegen, Polen, Schweden, Spanien 01/2013–06/2014 Datenschnitt der vorgelegten Analyse am 24.06.2014 Seitdem Möglichkeit des Behandlungswechslens und laufende offene Extensionsphase	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BRIM3	RCT, offen, parallel	Erwachsene nicht mit systemischen Krebstherapien vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV gemäß AJCC) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib (N = 337) Dacarbazin (N = 338)	Screening innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Behandlungsphase: bis Tod, Abbruch oder Toxizität Beobachtungsphase: bis Tod oder Abbruch	104 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Schweden, Schweiz, USA, Vereinigtes Königreich ▪ Periode 1: 01/2010 – 12/2010 (Einschluss erster Patient bis klinischer Cut-off) Interimsanalyse geplant nach Erreichen von 50 % der erwarteten Ereignisse ^b (98 von 196 Todesfällen) 1. Datenschnitt am 30.12.2010 ▪ Periode 2: 01/2010 – 05/2014 4 weitere Datenschnitte: 31.03.2011, 03.10.2011, 01.02.2012 und 20.12.2012	primär: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sekundär: Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Analyse war ursprünglich als Interimsanalyse geplant und wurde als Hauptanalyse durchgeführt, da die vorab definierten Kriterien für die Wirksamkeit bereits erfüllt waren.</p> <p>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; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 30: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
CA209-066	Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht i.v., alle 2 Wochen + Placebo i.v. alle 3 Wochen (6 Wochen Zyklus) Keine Dosisänderung erlaubt für Nivolumab Für Placebo Reduktionen nach den gleichen Kriterien wie für Dacarbazin	Dacarbazin 1000 mg/m ² KOF i.v., alle 3 Wochen + Placebo i.v. alle 2 Wochen (6 Wochen Zyklus) Keine Dosiserhöhung erlaubt für Dacarbazin. Dosisreduktion für Dacarbazin bei bestimmten UE nach einer festgelegtem Schema	Vorbereitung ▪ keine Vorbereitung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein Begleitbehandlung ▪ Antiemetika vor der Behandlung mit Dacarbazin bzw. mit dem Dacarbazin-Placebo ▪ palliative Radiotherapie oder Operation bei nicht-Zielläsionen ▪ Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren für Knochenmetastasen und Hormonersatztherapie, wenn Therapie vor Randomisierung angefangen Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent ▪ andere antineoplastische Therapie
BRIM3	Vemurafenib 960 mg 2-mal täglich (tägliche Gesamtdosis 1920 mg)	Dacarbazin 1000 mg/m ² KOF i.v., alle 3 Wochen	Begleittherapien waren mit Ausnahme von anderen Krebstherapien zulässig. Ausdrücklich erlaubt war eine örtlich begrenzte Strahlentherapie zur palliativen Behandlung von Schmerzen durch bereits bestehende Knochenmetastasen.
<p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut : BRAF-V600-mutiert; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Hautfarbe [weiß / andere] n (%)	Studien- abbrecher n (%)	Therapie- abbrecher n (%)
CA209-066						
Nivolumab	210	62 (13)	42 / 58	209 (99,5) / 1 (0,5) ^a	54 (26,2) ^{b, c}	111 (53,9) ^b
Dacarbazin	208	64 (13)	40 / 60	207 (99,5) / 1 (0,5) ^a	107 (52,2) ^{b, c}	192 (93,7) ^b
BRIM3						
Vemurafenib	337	55 (14)	41 / 59	333 (98,8) ^a / 4 (1,2) ^a	2 (0,6) ^{a, d}	113 (33,6) ^{e, f}
Dacarbazin	338	53 (14)	46 / 54	338 (100) / 0 (0)	48 (14,2) ^{a, d}	206 (71,3) ^{e, f}
<p>a: eigene Berechnung b: Prozente berechnet auf Basis aller behandelten Patienten: Nivolumab = 206, Dacarbazin = 205 c: einschließlich der Todesfälle d: Studienabbruch vor Einnahme der ersten Studienmedikation e: Datenschnitt vom 30.12.2010 f: Angabe ohne Patienten, die vor der ersten Behandlung die Studie abgebrochen haben. Die Prozentzahlen basieren auf allen Patienten, die eine Behandlung erhalten haben (336 Patienten im Vemurafenib-Arm bzw. 289 Patienten im Dacarbazin-Arm). Als häufigster Abbruchgrund wurde die Progression der Erkrankung genannt (Vemurafenib 26 %, Dacarbazin 58 % der Patienten, jeweils bezogen auf die Anzahl der Patienten, die eine Behandlung erhielten). Als weitere Gründe wurden Tod, Nebenwirkungen, Ablehnung der Behandlung, Zurücknahme der Einwilligungserklärung und Protokollverletzung berichtet.</p> <p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>						

Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsmerkmale) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Tumor, Nivolumab vs. Vemurafenib

Studie Gruppe	N	Metastasierung zu Studienbeginn n (%)	Metastasierung [< 3 / ≥ 3] n (%)	Hirnmetastasen [ja / nein] n (%)	ECOG-Performance- Status n (%)	LDH-Spiegel zu Studienbeginn erhöht n (%)	Zeit seit Diagnose Median [Min; Max]
CA209-066		[M0 / M1a / M1b / M1c]			[0 / 1 / 2 / k. A.]		Ersterkrankung [Jahre]
Nivolumab	210	17 (8,1) / 21 (10,0) / 44 (21,0) / 128 (61,0)	127 (60,5) ^a / 82 (39,0) ^a	7 (3,3) / 203 (96,7)	148 (70,5) / 60 (28,6) / 1 (0,5) / 1 (0,5)	79 (37,6)	1,9 [0,1; 32,6]
Dacarbazin	208	13 (6,3) / 20 (9,6) / 48 (23,1) / 127 (61,1)	113 (54,3) ^a / 95 (45,7) ^a	8 (3,8) / 200 (96,2)	121 (58,2) / 84 (40,4) / 3 (1,4) / 0 (0)	74 (35,6)	1,7 [0,1; 22,2]
BRIM3		[nicht resezierbares Stadium IIIC / M1a / M1b / M1c]			[0 / 1]		metastasierte Erkrankung [Monate]
Vemurafenib	337	20 (6) / 34 (10) / 62 (18) / 221 (66)	185 (56) ^b / 145 (44) ^b	0 (0) / 333 (100) ^c	229 (68) / 108 (32)	142 (42)	3,0 [0; 109] ^d
Dacarbazin	338	13 (4) / 40 (12) / 65 (19) / 220 (65)	181 (55) ^b / 149 (45) ^b	2 (0,6) ^a / 332 (99,4) ^c	230 (68) / 108 (32)	142 (42)	3,0 [0; 184] ^d
<p>a: eigene Berechnung b: Prozentzahlen basieren auf 330 Patienten je Behandlungsarm c: Prozentzahlen basieren auf 333 Patienten im Vemurafenib-Arm und 334 Patienten im Dacarbazin-Arm d: Angaben basieren auf 288 Patienten im Vemurafenib-Arm und 300 Patienten im Dacarbazin-Arm BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Anhang B – Ergänzende Darstellung der Studie CA209-067 zur Fragestellung 2

Die ergänzende Darstellung bezieht sich auf den Vergleich von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor (siehe Abschnitt 2.4).

Diese ergänzende Darstellung beruht insbesondere darauf, dass sich im vorliegenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms die Therapieoptionen in den letzten Jahren deutlich erweitert haben und durch die ergänzende Darstellung ein umfassenderes Bild der Therapieoptionen des Melanoms vermittelt werden kann.

B.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Ergänzung zur Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 09.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 06.05.2015)
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 12.05.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 30.07.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

B.1.1 Eingeschlossene Studien

Die in Tabelle 33 aufgeführte Studie wurde ergänzend dargestellt.

Tabelle 33: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab 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

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt 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 der ergänzend dargestellten Daten zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor besteht aus der Studie CA209-067 und stimmt mit dem des pU überein.

B.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 34 und Tabelle 35 beschreiben die ergänzend dargestellten Studien.

Tabelle 34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab 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 vorbehandelte Erwachsene mit Melanom: nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV gemäß AJCC	Nivolumab (N = 316) Ipilimumab (N = 315) Nivolumab + Ipilimumab ^b (N = 314) Davon relevante Teilpopulation ^c : Nivolumab (N = 216) Ipilimumab (N = 218)	Screening innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Behandlungsphase: ▪ Nivolumab: bis zur Progression, bzw. nach der Progression solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte oder bis zur Unverträglichkeit ▪ Ipilimumab: 12 Wochen Beobachtungsphase: bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme	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 der vorgelegten Analyse am 31.12.2014	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor nach IVRS</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; IVRS: Interactive Voice Response System; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 35: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
CA209-067	Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht i.v., alle 2 Wochen +	Ipilimumab 3 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen (12 Wochen) +	Vorbereitung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Vorbereitung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein
	Ipilimumab Placebo i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen (12 Wochen)	Nivolumab 3 mg Placebo i.v. alle 2 Wochen	Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Radiotherapie oder Operation, falls eine Progression aufgetreten war und die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus fortgesetzt wurde
	Nivolumab 1 mg Placebo in Woche 4 der Zyklen 1 und 2 (6 Wochen Zyklus)	Nivolumab 1 mg Placebo in Woche 4 der Zyklen 1 und 2 (6 Wochen Zyklus)	Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent ▪ andere antineoplastische Therapie
	Keine Dosisänderung erlaubt für Nivolumab und Placebo	Keine Dosisänderung erlaubt für Ipilimumab und Placebo	
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; i.v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Die Studie CA209-067 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie. Sie wurde in Australien / Neuseeland, Europa, Israel und Nordamerika durchgeführt. In der Studie wurden therapienaive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-wt oder BRAF-V600-mut Melanom (nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV) eingeschlossen.

Es wurden 945 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, 316 Patienten in den Nivolumab-Arm, 315 Patienten in den Ipilimumab-Arm und 314 Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm. Die relevante Teilpopulation besteht aus Patienten mit einem BRAF-V600-wt Melanom: 216 Patienten im Nivolumab-Arm und 218 Patienten im Ipilimumab-Arm. Die Kriterien des Anwendungsgebietes wurden für die in die Studie eingeschlossenen Patienten insgesamt als erfüllt angesehen. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Patienten im Nivolumab-Arm erhielten 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht i.v. alle 2 Wochen, wobei Dosisveränderungen nicht erlaubt waren. Dies entspricht den Anforderungen in der Fachinformation [6]. Die Patienten im Ipilimumab-Arm erhielten 3 mg Ipilimumab pro kg Körpergewicht i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen, wobei auch in diesem Arm keine Dosisänderungen erlaubt waren. Die Anwendung von Ipilimumab entspricht den Anforderungen der Fachinformation [37]. Die Studie wurde mit einem Double-dummy

Design durchgeführt. Dementsprechend erhielten die Patienten jeweils eine Placebo-Infusion gemäß dem Anwendungsschema des anderen Wirkstoffes.

Die Patienten beider Behandlungsarme konnten zusätzlich Begleitbehandlungen erhalten. Einschränkungen der Begleitbehandlung betrafen lediglich die Behandlung des Melanoms und die Gabe von Immunsuppressiva.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde fortgeführt bis mindestens eines der folgenden Abbruchkriterien eintrat:

- Widerruf der Einwilligungserklärung des 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.

Das Auftreten eines Abbruchkriteriums führte zum Abbruch der gesamten randomisierten Studienbehandlung (also dem Verum und dem Placebo) und nicht nur einzelner Komponenten. Darüber hinaus wurden der Patient und der Prüfarzt entblindet, sobald eine Folgetherapie nach dem Auftreten einer Progression begonnen wurde. Die Entblindung erfolgte zur Planung der Folgetherapie, sodass beispielsweise Ipilimumab nicht nach einer Progression unter Ipilimumab gegeben wurde. Ansonsten waren im Studienprotokoll keine Einschränkungen zur Wahl der Folgetherapie nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung beschrieben.

Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das PFS; während die sekundären Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus und UE umfassten.

Tabelle 36 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 36: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
CA209-067	
Gesamtüberleben	Bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) ^a	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 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 (Funktionen) ^b	1. Nachbeobachtungsvisite: 30 ± 7 Tage nach Therapieabbruch 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
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 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	

Auswertung und Datenschnitte

Für die Studie sind getrennte Analysenzeitpunkte für die beiden primären Endpunkte vorgesehen. Die erste Analyse betrifft das PFS. Diese Analyse war geplant, nachdem alle Patienten mindestens 9 Monate beobachtet worden waren. Die zweite Analyse betrifft das Gesamtüberleben. Diese Analyse steht noch aus und soll erfolgen, wenn alle Patienten mindestens 28 Monate beobachtet sein werden. Dieser Zeitpunkt ist noch nicht erreicht, sodass im Dossier ausschließlich die Auswertungen der ersten Analyse vorliegen.

Patientencharakteristika

Tabelle 37: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie Charakteristika Kategorie	Nivolumab N = 216	Ipilimumab N = 218
CA209-067		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (13)	63 (12)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	33 / 67
Hautfarbe, n (%)		
weiß	210 (97,2)	208 (95,4)
andere	6 (2,8) ^a	10 (4,6) ^{a, b}
Metastasierung zu Studienbeginn, n (%)		
M0	17 (7,9)	11 (5,0)
M1a	21 (9,7)	23 (10,6)
M1b	51 (23,6)	52 (23,9)
M1c	127 (58,8)	132 (60,6)
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)		
< 3	k. A.	k. A.
≥ 3	k. A.	k. A.
PD-L1-Status ^c , n (%)		
positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	89 (41,4)	92 (42,8)
negativ / nicht quantifizierbar	126 (58,6)	123 (57,2)
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn, n (%)		
≤ ULN	132 (61,1)	130 (59,6)
> ULN	79 (36,6)	83 (38,1)
keine Angaben	5 (2,3)	5 (2,3)
Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, n (%)		
ja	6 (2,8)	10 (4,6)
nein	210 (97,2)	208 (95,4)
ECOG-Performance-Status, n (%)		
0	154 (71,3)	150 (68,8)
1	61 (28,2)	68 (31,2)
2	1 (0,5)	0 (0)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)		
III	21 (9,7)	15 (6,9)
IV	195 (90,3)	203 (93,1)
Studienabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbrecher, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung b: enthält eine Person mit nicht berichteter Hautfarbe c: Die Auswertung beruht auf der Safety-Population: Nivolumab = 215, Ipilimumab = 215. 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</p>

Die Patientencharakteristika waren in den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Der Mittelwert des Alters war 62 Jahre im Nivolumab-Arm und 63 Jahre im Ipilimumab-Arm. 97 % und 95 % der Patienten waren Weiße. Etwa 8 % der Patienten waren im AJCC-Stadium III und etwa 92 % der Patienten im AJCC-Stadium IV. Über 90 % der Patienten hatten Fernmetastasen, wobei 60 % der Patienten Metastasen des Stadiums M1c hatten. Fast alle Patienten hatten beim Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1, wobei 70 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 hatten.

Tabelle 38 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 38: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie	Nivolumab	Ipilimumab
Dauer Studienphase	N = 215	N = 215
Endpunktkategorie		
CA209-067		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	7,9 [< 0,1; 17,3]	3,2 [< 0,1; 18,6]
Mittelwert (SD)	7,9 (5,3)	5,2 (4,6)
Beobachtungsdauer (Behandlung + Nachbeobachtung) [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	12,5 [0,3; 17,4]	12,2 [0,3; 18,6]
Mittelwert (SD)	11,2 (4,4)	10,6 (4,5)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; 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		

Die mediane Behandlungsdauer auf Basis aller behandelten Patienten unterschied sich in den beiden Behandlungsarmen deutlich (7,9 vs. 3,2 Monate), während der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer auf Basis der randomisierten Patienten nicht so ausgeprägt war (12,5 vs. 12,2 Monate). Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor. Der Unterschied in der Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen ergibt sich nicht aus der Tatsache, dass für Ipilimumab maximal 4 Dosierungen verabreicht werden dürfen, während es für Nivolumab keine fixe Anzahl von Dosierungen gibt, da im Ipilimumab-Arm das Nivolumab-Placebo ohne eine fixe Anzahl von Dosierungen gegeben wurde.

Tabelle 39 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab 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
a: Entblindung bei Beendigung der randomisierten Studienmedikation aufgrund einer Progression BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Mutation-wildtyp; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

B.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Ergänzung zur Fragestellung 2)

B.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Für die ergänzende Darstellung der Ergebnisse wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
 - Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Therapieabbruch wegen UE

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

Die Auswahl der Endpunkte erfolgte nach den gleichen Kriterien wie für die Studie CA209-066 (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 40 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 40: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUE	Therapieabbruch wegen UE	schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
CA209-067	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c
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: keine verwertbaren Daten vorhanden 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: Euro Quality of Life-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							

Für das Gesamtüberleben hat der pU keine Auswertungen in Modul 4 A vorgelegt, und die Auswertung im Studienbericht beruht auf der Gesamtpopulation aus Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation und nicht nur auf der Teilpopulation ohne BRAF-V600-Mutation.

Die Auswertungen zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund von Unklarheiten bei der Auswertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt B.2.2).

Die in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen können aufgrund des hier erfassten hohen Anteils von Ereignissen, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen (siehe dazu auch die Abschnitte 2.4.2.3 und 2.7.2.4.3), nicht verwertet werden. Eine qualitative Beurteilung der UE auf Basis der SOC und der PT (gemäß MedDRA) ist nicht möglich, da die Auswertungen im Studienbericht auf der Gesamtpopulation aus Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation beruhen.

B.2.2 Verzerrungspotenzial

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt, da aus den folgenden Gründen für keinen der relevanten Endpunkte auswertbare Daten vorlagen.

Der pU präsentiert in Modul 4 A keine Analysen des Gesamtüberlebens. Dementsprechend liegt auch keine Beurteilung des Verzerrungspotenzials durch den pU vor. Die im Studienbericht vorliegenden Auswertungen zum Gesamtüberleben basieren auf der gesamten Studienpopulation und nicht auf den Patienten mit BRAF V600-wt und sind damit nicht verwertbar.

Die über den EORTC QLQ-C30 und die visuelle Analogskala des EQ-5D erhobenen Endpunkte wurden sowohl mit Hilfe eines MMRM und Kovariablen als auch mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) über Hedges' g ausgewertet. Die Ergebnisse sind aus folgenden Gründen nicht interpretierbar: Es ist unklar, auf welcher Datenbasis (Rohdaten oder Daten aus dem MMRM) die SMD berechnet wurden; die starke Rundung auf eine Nachkommastelle erschwert die Beurteilung. Zudem traten zum Teil für eine Interventionsstudie unerklärlich starke Diskrepanzen zwischen Ergebnissen aus dem MMRM und den SMD auf. Selbst Ergebnisse aus dem MMRM mit p-Werten deutlich $< 0,05$ gingen mit nicht signifikanten SMD einher, wie beispielsweise beim Morbiditätspunkt Dyspnoe: Mittelwertdifferenz aus dem MMRM mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert: $-4,8 [-7,2; -2,3]$; $p < 0,001$, Hedges' g und 95 %-Konfidenzintervall: $-0,1 [-0,3; 0,1]$. Es lassen sich folglich weder aus den Ergebnissen des MMRM noch aus den SMD sichere Schlussfolgerungen ziehen.

Darüber hinaus kann der große Anteil von Patienten, die nicht in die Auswertung eingingen oder zu einigen Zeitpunkten fehlende oder partiell ersetzte Fragebögen aufweisen möglicherweise nicht durch das MMRM kompensiert werden. Ob das MMRM die fehlenden Werte kompensieren kann, hätte mit Sensitivitätsanalysen, etwa mit verschiedenen Ersetzungsverfahren, geprüft werden können.

Die vom pU in Modul 4 A zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegten Auswertungen beinhalten sehr viele Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen und sind damit nicht interpretierbar. Insbesondere wird der Einschätzung des pU, diese Endpunkte seien potenziell niedrig verzerrt, nicht gefolgt.

B.2.3 Ergebnisse

Wie in Abschnitten B.2.1 und B.2.2 erläutert liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

B.3 Schlussfolgerung (Ergänzung zur Fragestellung 2)

Der pU leitet aus dem ergänzend dargestellten Vergleich aus Studie CA209-067 laut Modul 4 A (Tabelle 4-230) einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Ipilimumab ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da der pU Dacarbazin und nicht Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Untersuchung des Zusatznutzens gewählt hat. Unabhängig davon liegen aus der Studie keine verwertbaren Ergebnisse vor.

B.4 Liste der eingeschlossenen Studie (Ergänzung zur Fragestellung 2)

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

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. 22.06.2015 [Zugriff: 24.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505>.

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: 12.05.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13.

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: pharmacogenetics blood sample; protocol amendment 01, version 1.0, dated 19-mar-2013; protocol amendment number 03 - Germany specific, version 1.0, dated 16-Apr-2013; revised protocol 03 including protocol amendment 07 [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 12.05.2015]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

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].

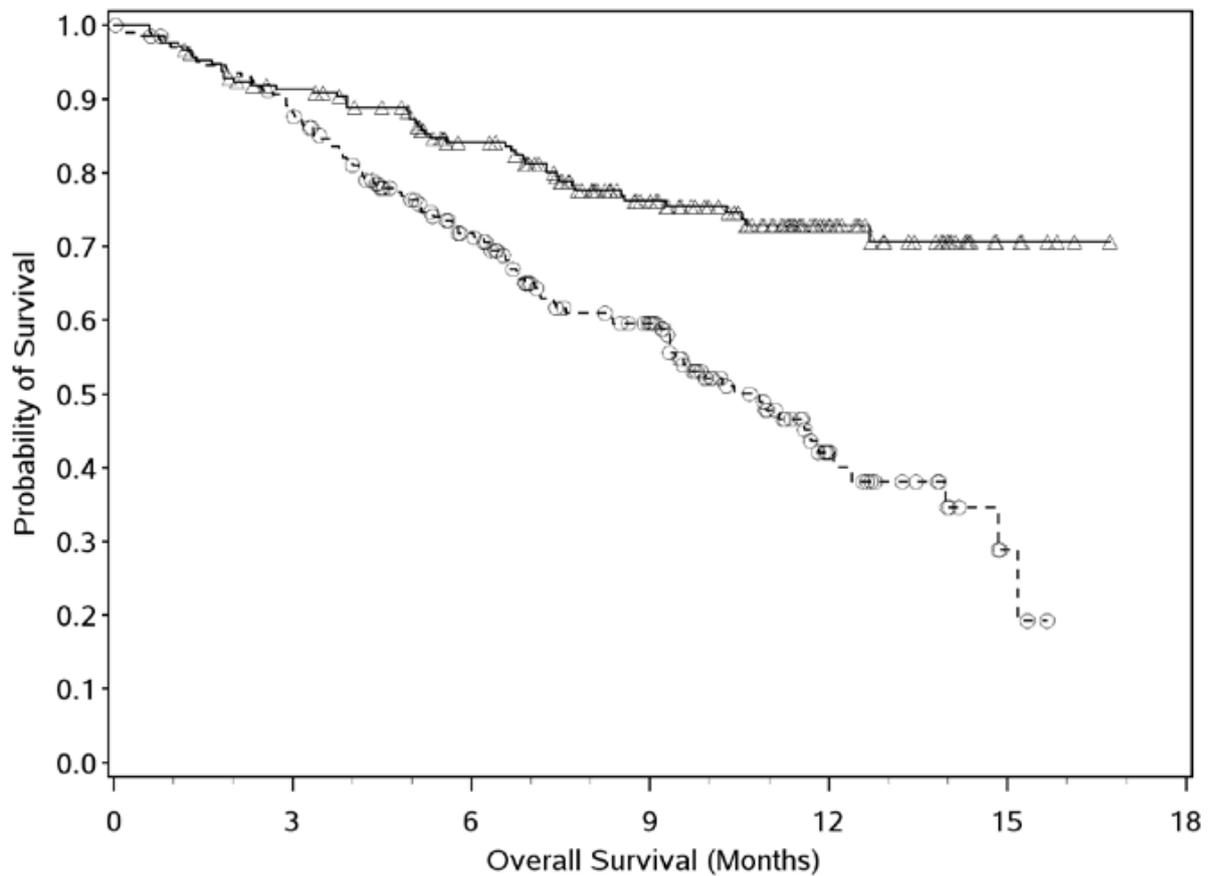
Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, double-blind study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subjects with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: study CA209067; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

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; revised protocol number 03; incorporates amendment 07 [unveröffentlicht]. 2015.

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

Anhang C – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Fragestellung 2, Nivolumab vs. Dacarbazin)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab

210 185 150 105 45 8 0

Dacarbazine (066)

208 177 123 82 22 3 0

—△— Nivolumab (events : 50/210), median : N.A.

--○-- Dacarbazine (066) (events : 96/208), median and 95% CI : 10.84 (9.33, 12.09)

Hazard Ratio (Nivolumab over Dacarbazine (066)) and 95% CI: 0.42 (0.30, 0.60)

Hazard Ratio (Nivolumab over Dacarbazine (066)) and 99.79% CI: 0.42 (0.25, 0.73)

Stratified log-rank p-value: <0.0001

Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Dacarbazin, Studie CA209-066

Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2, Nivolumab vs. Dacarbazin)

Tabelle 41: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) 30 Tage Nachbeobachtung – therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 206	Dacarbazin N = 205
CA209-066		
Gesamtrate UE	192 (93,2)	194 (94,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	117 (56,8)	141 (68,8)
Übelkeit	48 (23,3)	96 (46,8)
Obstipation	49 (23,8)	53 (25,9)
Erbrechen	23 (11,2)	51 (24,9)
Diarrhoe	51 (24,8)	44 (21,5)
Abdominalschmerz	16 (7,8)	17 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	129 (62,6)	111 (54,1)
Ermüdung	65 (31,6)	51 (24,9)
Asthenie	36 (17,5)	32 (15,6)
Fieber	26 (12,6)	18 (8,8)
Ödem peripher	17 (8,3)	6 (2,9)
Schmerz	12 (5,8)	14 (6,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	107 (51,9)	70 (34,1)
Pruritus	46 (22,3)	24 (11,7)
Ausschlag	46 (22,3)	16 (7,8)
Vitiligo	22 (10,7)	1 (0,5)
Erythem	21 (10,2)	6 (2,9)
trockene Haut	15 (7,3)	3 (1,5)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	4 (1,9)	13 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	86 (41,7)	72 (35,1)
Schmerz in einer Extremität	25 (12,1)	16 (7,8)
Rückenschmerzen	24 (11,7)	18 (8,8)
Arthralgie	22 (10,7)	15 (7,3)
Myalgie	13 (6,3)	8 (3,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13 (6,3)	7 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	77 (37,4)	47 (22,9)
Nasopharyngitis	21 (10,2)	6 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	68 (33,0)	67 (32,7)
Kopfschmerz	31 (15,0)	28 (13,7)
Schwindelgefühl	9 (4,4)	12 (5,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) 30 Tage Nachbeobachtung – therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 206	Dacarbazin N = 205
CA209-066		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54 (26,2)	63 (30,7)
Husten	24 (11,7)	24 (11,7)
Dyspnoe	17 (8,3)	23 (11,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (12,6)	60 (29,3)
Anämie	19 (9,2)	25 (12,2)
Neutropenie	0 (0)	25 (12,2)
Thrombozytopenie	0 (0)	23 (11,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45 (21,8)	34 (16,6)
Appetit vermindert	27 (13,1)	29 (14,1)
Untersuchungen	44 (21,4)	44 (21,5)
Alaninaminotransferase erhöht	11 (5,3)	6 (2,9)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	31 (15,0)	38 (18,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (4,9)	18 (8,8)
Gefäßerkrankungen	31 (15,0)	35 (17,1)
Hypertonie	14 (6,8)	5 (2,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (13,1)	20 (9,8)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (12,1)	24 (11,7)
Augenerkrankungen	24 (11,7)	20 (9,8)
Endokrine Erkrankungen	20 (9,7)	2 (1,0)
Hypothyreose	13 (6,3)	2 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (5,8)	19 (9,3)
Herzerkrankungen	11 (5,3)	15 (7,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (6,3)	10 (4,9)
Kodiert mit der MedDRA Version 17.0. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 42: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) 30 Tage Nachbeobachtung – therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 206	Dacarbazin N = 205
SOC		
PT		
CA209-066		
Gesamtrate SUE	64 (31,1)	78 (38,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (9,7)	30 (14,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (4,9)	17 (8,3)
bösartiges Melanom	2 (1,0)	4 (2,0)
Basalzellkarzinom	3 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,9)	16 (7,8)
Pleuraerguss	0 (0)	7 (3,4)
Lungenembolie	0 (0)	5 (2,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (4,9)	15 (7,3)
Schmerz	2 (1,0)	7 (3,4)
Fieber	4 (1,9)	1 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (1,5)	2 (1,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,5)	8 (3,9)
Panzytopenie	0 (0)	3 (1,5)
Thrombozytopenie	0 (0)	3 (1,5)
Kodiert mit der MedDRA Version 17.0. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 43: Häufige Therapieabbrüche wegen UE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm)
30 Tage Nachbeobachtung – therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab
vs. Dacarbazin

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 206	Dacarbazin N = 205
CA209-066		
Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UE	14 (6,8)	24 (11,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,9)	4 (2,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	4 (1,9)	4 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5)	4 (2,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	2 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	3 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	3 (1,5)
Untersuchungen	3 (1,5)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (1,0)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (1,0)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (1,0)	0 (0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (1,0)	2 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
Augenerkrankungen	0 (0)	2 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (1,0)
Kodiert mit der MedDRA Version 17.0. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 44: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) 30 Tage Nachbeobachtung – therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)			
	Nivolumab N = 206		Dacarbazin N = 205	
	Schweregrad nach CTCAE			
	3-4 ^a	5	3-4 ^a	5
CA209-066				
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5	70 (34,0)	6 (2,9)	78 (38,0)	12 (5,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,0)	0 (0)	25 (12,2)	0 (0)
Thrombozytopenie	0 (0)	0 (0)	11 (5,4)	0 (0)
Neutropenie	0 (0)	0 (0)	9 (4,4)	0 (0)
Anämie	2 (1,0)	0 (0)	7 (3,4)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (7,3)	0 (0)	20 (9,8)	1 (0,5)
Schmerz	4 (1,9)	0 (0)	7 (3,4)	0 (0)
Ermüdung	2 (1,0)	0 (0)	5 (2,4)	0 (0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,5)	0 (0)	4 (2,0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (5,3)	5 (2,4)	19 (9,3)	11 (5,4)
Progression eines malignen Neoplasmas	6 (2,9)	4 (1,9)	9 (4,4)	9 (4,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,9)	0 (0)	18 (8,8)	0 (0)
Lungenembolie	2 (1,0)	0 (0)	7 (3,4)	0 (0)
Pleuraerguss	0 (0)	0 (0)	7 (3,4)	0 (0)
Untersuchungen	17 (8,3)	0 (0)	13 (6,3)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	8 (3,9)	0 (0)	5 (2,4)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	0 (0)	5 (2,4)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	0 (0)	4 (2,0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (3,4)	1 (0,5)	10 (4,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (3,4)	0 (0)	10 (4,9)	0 (0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	8 (3,9)	0 (0)	9 (4,4)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (3,4)	0 (0)	5 (2,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (3,4)	0 (0)	5 (2,4)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	5 (2,4)	0 (0)	3 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	0 (0)	4 (2,0)	0 (0)
a: eigene Berechnung Kodiert mit der MedDRA Version 17.0 und der CTCAE Version 4.0. 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: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. 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	ja / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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 darüber hinaus 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 darüber hinaus 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 Einrichtung³, die Sie vertreten, 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 darüber hinaus 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?

³ 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 Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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?