

IQWiG-Berichte – Nr. 465

Nivolumab (Melanom) –

Addendum zum Auftrag A16-35

Addendum

Auftrag: A16-68
Version: 1.0
Stand: 21.11.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (Melanom) – Addendum zum Auftrag A16-35

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.10.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-68

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Anke Schulz
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Nivolumab, Ipilimumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Nivolumab, Ipilimumab, Melanoma, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

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

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

2 Bewertung

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

2.1 Ergebnisse

Datengrundlage

Tabelle 1 gibt einen Überblick der vom pU nachgelieferten Daten.

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

| Studie Datenschnitt | Endpunkte ^a | | | |
|---|------------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | SUE | Abbruch wegen UE | Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 4) | Spezifische UE |
| CA209-067 (N = 431) | | | | |
| 17.02.2015 (9 Monate) | ja | ja | ja | ja |
| 10.11.2015 (18 Monate) | nein | nein | nein | nein |
| 13.09.2016 (28 Monate) | nein | nein | nein | nein |
| CA209-069 (N = 109) | | | | |
| 04.09.2014 (6 Monate) | ja | ja | ja | ja |
| 30.01.2015 (12 Monate) | nein | nein | nein | nein |
| 25.02.2016 (24 Monate) | ja | ja | ja | ja |
| a: Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und nach der Anhörung vorgelegten Daten sind fett markiert. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | | | |

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

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

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

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

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

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zu den spezifischen UE.

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

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

(Fortsetzung)

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

| |
|--|
| <p>a: RR und KI: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) c: Angaben mit 30 Tage Nachbeobachtung nach Therapieabbruch d: Angaben für den Datenschnitt 17.02.2015 (nach 9 Monaten) für die Studie CA209-067 und 04.09.2014 (nach 6 Monaten) für die Studie CA209-069 e: eigene Berechnung per Meta-Analyse BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |
|--|

Für die Endpunkte:

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

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

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

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

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

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Nivolumab + Ipilimumab | | Ipilimumab | | Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab HR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|---------------------------|--|------------|--|--|
| | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Nebenwirkungen^{a, b} | | | | | |
| UE (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| CA209-069 | 71 | 0,13 [0,07; 0,23] 71 (100) | 37 | 0,20 [0,07; 0,39] 37 (100,0) | – |
| SUE | | | | | |
| CA209-069 | 71 | 2,60 [1,77; 4,40] 48 (67,6) | 37 | 7,62 [2,86; n. e.] 21 (56,8) | 1,41 [0,84; 2,37]; 0,187 |
| Schwere UE (CTCAE Grad 3–4) | | | | | |
| CA209-069 | 71 | 1,81 [1,41; 2,69] 58 (81,7) | 37 | 4,11 [2,37; 15,61] 24 (64,9) | 1,82 [1,12; 2,93]; 0,013 |
| Abbruch wegen UE | | | | | |
| CA209-069 | 71 | 5,29 [3,06; n. e.] 32 (45,1) | 37 | n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,1) | 6,59 [2,02; 21,51]; < 0,001 |
| a: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende), ohne Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung b: UE zum Datenschnitt 25.02.2016 (24-Monats-Datenschnitt) BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | | | | |

Tabelle 4: Ergebnisse (spezifische UE, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor, Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (Studie CA209-069, Datenschnitt 24 Monate)

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Nivolumab + Ipilimumab | | Ipilimumab | | Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b |
|---|---------------------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Nebenwirkungen^{c, d} | | | | | |
| Erbrechen (PT, UE) | 71 | 17 (23,9) | 37 | 7 (18,9) | 1,27 [0,58; 2,78]; 0,613 |
| Endokrine Erkrankungen (SOC, SUE) | 71 | 3 (4,2) | 37 | 1 (2,7) | 1,56 [0,17; 14,51]; 0,790 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE) | 71 | 8 (11,3) | 37 | 3 (8,1) | 1,39 [0,39; 4,93]; 0,626 |
| Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUE) | 71 | 2 (2,8) | 37 | 0 (0) | 2,64 [0,13; 53,58]; 0,404 |
| Fatigue (PT, schwere UE [CTCAE Grad 3-4]) | 71 | 5 (7,0) | 37 | 1 (2,7) | 2,61 [0,32; 21,49]; 0,418 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE [CTCAE Grad 3-4]) | 71 | 9 (12,7) | 37 | 0 (0) | 10,03 [0,60; 167,65]; 0,025 |
| Augenerkrankungen (SOC, UE) | 71 | 20 (28,2) | 37 | 2 (5,4) | 5,21 [1,29; 21,09]; 0,005 |
| a: RR und KI: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) c: Angaben mit 30 Tage Nachbeobachtung nach Therapieabbruch d: Angaben für den Datenschnitt vom 25.02.2016 (nach 24 Monaten) für die Studie CA209-069 BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | | | | |

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

2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

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

(Fortsetzung)

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

| |
|--|
| <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: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</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 Event; Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall;; n. b: nicht berechnet; n. e: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |
|--|

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

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt-Tumor

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|--|
| <p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Männer Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▫ Frauen Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar | |
| | <p>Morbidität^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Übelkeit und Erbrechen - Metastasierung zu Studienbeginn, M0 / M1a / M1b: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering |
| <p>gesundheitsbezogene Lebensqualität^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Funktionsskalen EORTC (QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ körperliche Funktion - Metastasierung zu Studienbeginn, M1c: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering | <p>gesundheitsbezogene Lebensqualität^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Funktionsskalen EORTC (QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ kognitive Funktion: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▫ globaler Gesundheitszustand - Metastasierung zu Studienbeginn, M0 / M1a / M1b: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich |
| | <p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UE (CTCAE Grad 3–4) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Metastasierung zu Studienbeginn, M0 / M1a / M1b: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ <i>Endokrine Erkrankungen (SOC, SUE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</i> ▪ <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</i> ▪ <i>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</i> ▪ <i>Fatigue (PT, schwere UE [CTCAE Grad 3–4]): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</i> ▪ <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE [CTCAE Grad 3–4]): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</i> |
| | <p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UE: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ <i>Erbrechen (PT, UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</i> |
| <p>a: Es standen ausschließlich Daten aus der Studie CA209-067 zur Verfügung. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-Wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | |

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-35 [online]. 12.09.2016 [Zugriff: 02.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 432). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-35_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 07.06.2016 [Zugriff: 02.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07_Modul4E_Nivolumab.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 432: Nivolumab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-35. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/240/tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen; Nachreichung zur mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 31.10.2016.
5. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen als Anhang zur Stellungnahme [unveröffentlicht]. 06.10.2016.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

(Fortsetzung)

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

| Studie SOC ^a PT ^a | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--------------------------------------|-----------------------|
| | Nivolumab + Ipilimumab N = 212 | Ipilimumab N = 215 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 90 (42,5) | 76 (35,3) |
| Appetit vermindert | 57 (26,9) | 46 (21,4) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 47 (22,2) | 51 (23,7) |
| Schlaflosigkeit | 25 (11,8) | 31 (14,4) |
| Endokrine Erkrankungen | 64 (30,2) | 20 (9,3) |
| Hypothyreose | 34 (16,0) | 8 (3,7) |
| Gefäßkrankungen | 42 (19,8) | 36 (16,7) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 34 (16,0) | 37 (17,2) |
| Anaemie | 18 (8,5) | 29 (13,5) |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 22 (10,4) | 35 (16,3) |
| Progression eines malignen Neoplasmas | 10 (4,7) | 22 (10,2) |
| a: MedDRA Version: 17.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen | | |
| b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 8: Häufige SUE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067 (9-Monats-Datenschnitt)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--------------------------------------|-----------------------|
| | Nivolumab + Ipilimumab N = 212 | Ipilimumab N = 215 |
| Studie CA209-067 (Datenschnitt vom 17.02.2015, 9 Monate) | | |
| Gesamtrate SUE^b | 148 (69,8) | 114 (53,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 56 (26,4) | 47 (21,9) |
| Kolitis | 23 (10,8) | 21 (9,8) |
| Diarrhoe | 22 (10,4) | 18 (8,4) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 32 (15,1) | 11 (5,1) |
| Fieber | 13 (6,1) | 5 (2,3) |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 11 (5,2) | 28 (13,0) |
| Progression eines malignen Neoplasmas | 8 (3,8) | 20 (9,3) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 18 (8,5) | 16 (7,4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 20 (9,4) | 8 (3,7) |
| Endokrine Erkrankungen | 20 (9,4) | 7 (3,3) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 17 (8,0) | 4 (1,9) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 13 (6,1) | 5 (2,3) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 13 (6,1) | 5 (2,3) |
| a: MedDRA Version: 17.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 9: Häufige schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4 ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067 (9-Monats-Datenschnitt)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--------------------------------------|-----------------------|
| | Nivolumab + Ipilimumab N = 212 | Ipilimumab N = 215 |
| Studie CA209-067 (Datenschnitt vom 17.02.2015, 9 Monate) | | |
| Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3–4^b | 146 (68,9) | 122 (56,7) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 46 (21,7) | 47 (21,9) |
| Diarrhoe | 20 (9,4) | 20 (9,3) |
| Kolitis | 18 (8,5) | 19 (8,8) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 23 (10,8) | 13 (6,0) |
| Ermuedung | 12 (5,7) | 3 (1,4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 16 (7,5) | 6 (2,8) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 19 (9,0) | 6 (2,8) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 21 (9,9) | 17 (7,9) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 12 (5,7) | 11 (5,1) |
| Untersuchungen | 62 (29,2) | 26 (12,1) |
| Alaninaminotransferase erhoehrt | 19 (9,0) | 6 (2,8) |
| Aspartataminotransferase erhoehrt | 16 (7,5) | 4 (1,9) |
| Lipase erhoehrt | 24 (11,3) | 11 (5,1) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 21 (9,9) | 20 (9,3) |
| Endokrine Erkrankungen | 14 (6,6) | 7 (3,3) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 5 (2,4) | 14 (6,5) |
| Anaemie | 4 (1,9) | 13 (6,0) |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 5 (2,4) | 19 (8,8) |
| Progression eines malignen Neoplasmas | 1 (0,5) | 12 (5,6) |
| a: MedDRA Version: 17.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen | | |
| b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 10: Häufige Abbrüche wegen UE ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-067, (9-Monats-Datenschnitt)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--------------------------------------|-----------------------|
| | Nivolumab + Ipilimumab N = 212 | Ipilimumab N = 215 |
| Studie CA209-067 (Datenschnitt vom 17.02.2015, 9 Monate) | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UE^b | 87 (41,0) | 45 (20,9) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 33 (15,6) | 28 (13,0) |
| Kolitis | 20 (9,4) | 17 (7,9) |
| Diarrhoe | 14 (6,6) | 12 (5,6) |
| Untersuchungen | 20 (9,4) | 2 (0,9) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 9 (4,2) | 2 (0,9) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 9 (4,2) | 2 (0,9) |
| Transaminasen erhöht | 5 (2,4) | 0 (0) |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 3 (1,4) | 9 (4,2) |
| Progression eines malignen Neoplasmas | 2 (0,9) | 6 (2,8) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 9 (4,2) | 0 (0) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 6 (2,8) | 1 (0,5) |
| a: MedDRA Version: 17.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen | | |
| b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

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

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

(Fortsetzung)

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

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

(Fortsetzung)

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

| Studie SOC ^a PT ^a | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|-------------------------------------|----------------------|
| | Nivolumab + Ipilimumab N = 71 | Ipilimumab N = 37 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 30 (42,3) | 14 (37,8) |
| Infektion der oberen Atemwege | 4 (5,6) | 4 (10,8) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 21 (29,6) | 13 (35,1) |
| Anaemie | 17 (23,9) | 11 (29,7) |
| Gefäßkrankungen | 23 (32,4) | 11 (29,7) |
| Hypotonie | 8 (11,3) | 5 (13,5) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 24 (33,8) | 9 (24,3) |
| Schlaflosigkeit | 16 (22,5) | 6 (16,2) |
| Endokrine Erkrankungen | 21 (29,6) | 6 (16,2) |
| Hypothyreose | 13 (18,3) | 5 (13,5) |
| Hypophysitis | 9 (12,7) | 3 (8,1) |
| Herzkrankungen | 15 (21,1) | 8 (21,6) |
| Augenerkrankungen | 20 (28,2) | 2 (5,4) |
| Sehen verschwommen | 10 (14,1) | 0 (0) |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 6 (8,5) | 4 (10,8) |
| a: MedDRA Version: 18.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen | | |
| b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 12: Häufige SUE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage
 Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-
 wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069 (24-Monats-
 Datenschnitt)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|-------------------------------------|----------------------|
| | Nivolumab + Ipilimumab N = 71 | Ipilimumab N = 37 |
| Studie CA209-069 (Datenschnitt vom 25.02.2016, 24 Monate) | | |
| Gesamtrate SUE^b | 46 (64,8) | 16 (43,2) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 21 (29,6) | 6 (16,2) |
| Kolitis | 11 (15,5) | 2 (5,4) |
| Diarrhö | 6 (8,5) | 3 (8,1) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 8 (11,3) | 3 (8,1) |
| Pneumonitis | 5 (7,0) | 0 (0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 6 (8,5) | 4 (10,8) |
| Fieber | 5 (7,0) | 2 (5,4) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 8 (11,3) | 2 (5,4) |
| Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 3 (4,2) | 4 (10,8) |
| Progression eines malignen Neoplasmas | 2 (2,8) | 2 (5,4) |
| Untersuchungen | 6 (8,5) | 0 (0) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 3 (4,2) | 2 (5,4) |
| Gefäßerkrankungen | 2 (2,8) | 2 (5,4) |
| Hypotonie | 0 (0) | 2 (5,4) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 1 (1,4) | 2 (5,4) |
| a: MedDRA Version: 18.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

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

| Studie SOC ^a PT ^a | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|-------------------------------------|----------------------|
| | Nivolumab + Ipilimumab N = 71 | Ipilimumab N = 37 |
| Studie CA209-069 (Datenschnitt vom 25.02.2016, 24 Monate) | | |
| Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3–4^b | 56 (78,9) | 18 (48,6) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 12 (16,9) | 3 (8,1) |
| Ermüdung | 5 (7,0) | 1 (2,7) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 20 (28,2) | 6 (16,2) |
| Diarrhoe | 8 (11,3) | 5 (13,5) |
| Kolitis | 10 (14,1) | 1 (2,7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 9 (12,7) | 0 (0) |
| Ausschlag | 5 (7,0) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 23 (32,4) | 6 (16,2) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 9 (12,7) | 0 (0) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 11 (15,5) | 0 (0) |
| Lipase erhöht | 9 (12,7) | 1 (2,7) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 7 (9,9) | 4 (10,8) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 11 (15,5) | 5 (13,5) |
| Hyponatriämie | 4 (5,6) | 1 (2,7) |
| Dehydratation | 2 (2,8) | 2 (5,4) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 5 (7,0) | 2 (5,4) |
| Synkope | 1 (1,4) | 2 (5,4) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 8 (11,3) | 2 (5,4) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 4 (5,6) | 2 (5,4) |
| Gefäßerkrankungen | 7 (9,9) | 2 (5,4) |
| Hypotonie | 3 (4,2) | 2 (5,4) |
| Endokrine Erkrankungen | 2 (2,8) | 2 (5,4) |
| Hypophysitis | 1 (1,4) | 2 (5,4) |
| a: MedDRA Version: 18.1 SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Die Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression wurden nicht herausgerechnet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 14: Häufige Abbrüche wegen UE ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm), 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600wt-Tumor: Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab, Studie CA209-069 (24-Monats-Datenschnitt)

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