

Nivolumab (Melanom, adjuvant, Stadium IIB oder IIC)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-94

Version: 1.0

Stand: 22.12.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1693

DOI: 10.60584/A23-94

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Melanom, adjuvant, Stadium IIB oder IIC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.09.2023

Interne Projektnummer

A23-94

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-94>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom, adjuvant, Stadium IIB oder IIC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-94>.

Schlagwörter

Nivolumab, Melanom, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT04099251

Keywords

Nivolumab, Melanoma, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04099251

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Anne Wispler.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Hautkrebs-Netzwerk Deutschland e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie das Hautkrebs-Netzwerk Deutschland e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simon Bogner
- Katharina Frangen
- Kirsten Janke
- Ulrike Lampert
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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.

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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 X, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 X, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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 dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.14
I 3.2 Studiencharakteristika	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.32
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.32
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.38
I 4.3 Ergebnisse	I.40
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.45
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.46
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.46
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.49
I 6 Literatur	I.52
I Anhang A Suchstrategien.....	I.54
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben	I.55
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.56
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	I.64
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.67

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	I.7
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.24
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.27
Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo .	I.29
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.31
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.33
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Placebo vs. Nivolumab	I.39
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.41
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten	I.47
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten	I.50
Tabelle 18: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.51
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	I.57
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.60
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.61
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.62
Tabelle 23: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	I.64

Tabelle 24: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo I.65

Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo..... I.66

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben, Studie CA209-76K (2. Datenschnitt, 20.04.2023)	I.55

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomografie
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Models for repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analog-Skala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab wird die Studie CA209-76K eingeschlossen. Die Studie CA209-76K ist eine noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie sollten Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen werden, bei denen die vollständige Resektion eines kutanen Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) erfolgt ist und die darüber hinaus keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben. Patientinnen und Patienten durften zu Studienbeginn keine Hinweise auf eine Resterkrankung aufweisen, und es musste

eine negative Wächterlymphknotenbiopsie vorliegen. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer vorbestehenden Autoimmunerkrankung sowie Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Melanom in der Vorgeschichte.

In die Studie wurden insgesamt 790 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Nivolumab oder Placebo randomisiert.

Die Studie CA209-76K gliedert sich in 2 Teile. Teil 1 umfasst die initiale adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Voraussetzungen bei der Behandlungsdauer und dem Zeitpunkt des Rezidivs die Option in den unverblindeten Teil 2 der Studie überzutreten und mit Nivolumab behandelt zu werden. Die vom pU in Modul 4 X des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu relevanten Endpunkten beziehen sich auf Teil 1 der Studie.

In Teil 1 der Studie erfolgte die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit geringen Abweichungen in den Empfehlungen zur Wiederaufnahme nach Abklingen von UEs. Die Dauer der adjuvanten Behandlung des Melanoms war gemäß den Vorgaben der Fachinformation in der Studie auf maximal 1 Jahr begrenzt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 20.04.2023 herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie CA209-76K wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Trotz geringer Abweichungen (z. B. keine sonographische Untersuchung der Lymphknoten, keine Bestimmung des Tumormarkers S100B sowie Unterschiede bei der Häufigkeit von körperlichen Untersuchungen und der Bildgebung mittels Computertomografie [CT] / Magnetresonanztomografie [MRT]) von den Empfehlungen der S3-Leitlinie wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie engmaschig und gezielt zur Erkennung von Rezidiven untersucht, sodass das angewandte Untersuchungsregime als eine

hinreichende Annäherung an eine sachgerechte Operationalisierung von beobachtendem Abwarten gewertet wird.

Keine Daten zu Jugendlichen ab 12 Jahren verfügbar

Grundsätzlich war gemäß Studienplanung für die Studie CA209-76K zwar der Einschluss von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren vorgesehen, allerdings wurden in die Studie tatsächlich ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von > 18 Jahren eingeschlossen. Auf Basis der Studie sind daher keine Aussagen zum Zusatznutzen für die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom in den Stadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion möglich.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-76K als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Rezidive liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da der Effekt aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch nicht ausreichend sicher eingeschätzt werden kann. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D) Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30]), liegen keine geeigneten Daten vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs und weitere spezifische UEs wird als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Eine Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben liegt zum aktuellen Datenschnitt noch nicht vor. Für den Endpunkt Gesamtmortalität, basierend auf Angaben zu den bis zum Datenschnitt aufgetretenen Todesfällen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das rezidivfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Die Ergebnisse der Operationalisierungen Rezidivrate und rezidivfreies Überleben unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. In der vorliegenden Datensituation wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie den zeitlichen Verläufen das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als beträchtlich eingestuft.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte: Bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit bis zu erheblichem Ausmaß. Bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, wobei das Ausmaß jeweils beträchtlich ist. Die beobachteten Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beziehen sich dabei ausschließlich auf einen verkürzten Beobachtungszeitraum bis zum Behandlungsende zuzüglich bis zu 100 Tage. Aussagen zu spät auftretenden bzw. länger andauernden Ereignissen sind auf Basis der vorliegenden Daten für diese Endpunkte daher nicht möglich. Zu gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine geeigneten Auswertungen vor. In der Gesamtabwägung stellen die negativen Effekte und die fehlenden Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und Gesundheitszustand den Vorteil bei Rezidiven jedoch nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren liegen aus der Studie CA209-76K keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Jugendliche ab 12 Jahren nicht belegt.

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

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^b ▪ Jugendliche ab 12 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie CA209-76K wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 26.07.2023)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 26.07.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 26.07.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 26.07.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 05.10.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Laufende Studie im Anwendungsgebiet

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung laufende Studie NivoMela [2] identifiziert, für die Ergebnisse ab 2027 zu erwarten sind. Bei dieser Studie handelt es sich um eine investigatorinitiierte multizentrische RCT, die die adjuvante Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu Placebo im Melanom-Stadium II unter biomarkerbasierter Risikostratifizierung untersucht. Die Ergebnisse, die zu dieser Studie ab 2027 zu erwarten sind, sind für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung potenziell relevant.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienberichte (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CA209-76K	ja	ja	nein	ja [3-5]	ja [6,7]	ja [8,9]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CA209-76K	RCT, doppel-blind ^b , parallel	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren ^c mit histologisch bestätigtem kutanem Melanom im Stadium IIB oder IIC ^d nach vollständiger Resektion ^e <ul style="list-style-type: none"> ▪ negative Wächterlymphknotendiagnostik^e ▪ ECOG-PS ≤ 1 	Teil 1: Nivolumab (N = 526 ^f) Placebo (N = 264) Teil 2 ^g : erneute Nivolumab-Therapie für Patientinnen und Patienten aus dem Nivolumab-Arm (N = 3), Nivolumab-Therapie für Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm (N = 30)	Screening: keine maximale Dauer Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ verblindete Phase der Studie: maximal 12 Monate oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, eines Rezidivs oder bis zum Widerruf der Einwilligung ▪ unverblindete Phase^b: maximal 1 Jahr bei resezierbarem Rezidiv bzw. maximal 2 Jahre bei nicht resezierbarem Rezidiv Beobachtung ^h : endpunktspezifisch, maximal bis zur finalen Analyse für das Gesamtüberleben ⁱ	129 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 10/2019–laufend Datenschnitte ^j : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Datenschnitt^k: DBL: 17.08.2022 ▪ 2. Datenschnitt^l: DBL: 20.04.2023 	<u>primär</u> : RFS <u>sekundär</u> : Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<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. Gemäß Studienprotokoll können die Patientinnen und Patienten aus dem Nivolumab- bzw. Placeboarm nach Auftreten eines Rezidivs unter bestimmten Voraussetzungen in einem unverblindeten 2. Teil der Studie (erneut) Nivolumab erhalten.</p> <p>c. Der Einschluss von Jugendlichen ab 12 Jahren war gemäß Einschlusskriterien möglich, jedoch wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten > 18 Jahre in die Studie eingeschlossen. Auf Basis der Studie sind daher keine Aussagen zum Zusatznutzen für die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom in den Stadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion möglich (siehe Abschnitt I 5.2).</p> <p>d. nach AJCC-Klassifikation Version 8 [10]</p> <p>e. Resektion und Wächterlymphknotenbiopsie müssen innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung stattgefunden haben, Ausnahmen sind mit Einwilligung des Studienmonitors möglich.</p> <p>f. 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm wurden randomisiert, aber in der Folge nicht behandelt, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten.</p> <p>g. Der Teil der Studie ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit (erneuter) Nivolumab-Therapie beziehen sich auf den Datenschnitt vom 20.04.2023.</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>i. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben ist geplant nach 277 Ereignissen oder optional 9 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten, falls zu diesem Zeitpunkt die 277 Ereignisse noch nicht erreicht sind.</p> <p>j. Der pU verwendet zur Kennzeichnung der Datenschnitte im Dossier jeweils die Zeitpunkte des DBL. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher analog die Zeitpunkte des DBL verwendet. Der DCO erfolgte für den 1. Datenschnitt am 28.06.2022 und für den 2. Datenschnitt am 21.02.2023.</p> <p>k. geplante Interimsanalyse zum RFS</p> <p>l. von der EMA geforderter Datenschnitt</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; DBL: Database Lock; DCO: Data Cut-off; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
CA209-76K ^a	Nivolumab i. v. alle 4 Wochen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg: 480 mg^b ▪ Jugendliche mit einem Körpergewicht < 40 kg: 6 mg/kg (maximal 240 mg) 	Placebo i. v. alle 4 Wochen
Therapieanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosismodifikation erlaubt ▪ Therapieunterbrechungen / -verzögerungen ≤ 8 Wochen^c sind aufgrund von UEs oder neu aufgetretenen Begleiterkrankungen (z. B. COVID-19) möglich. 		
Erforderliche Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ vollständige Resektion des malignen Melanoms inklusive negativer Wächterlymphknotenbiopsie^d 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immuncheckpoint-Inhibitoren (wie anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 oder anti-CTLA-4 Antikörpern) oder andere Medikamente mit dem Ziel der Beeinflussung des IL2-Pathways oder der T-Zell Co-Stimulation ▪ jegliche andere Behandlung des Melanoms^{e,f} ▪ Immunsuppressiva einschließlich systemischer Kortikosteroide (> 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) innerhalb von 14 Tagen vor 1. Dosis der Studienmedikation ▪ Impfung mit einem Lebend-Impfstoff innerhalb von 30 Tagen vor 1. Dosis der Studienmedikation 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva^g ▪ jegliche antitumorale Therapie außer der Studienmedikation^h 		
Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide in topischer oder inhalativer Anwendung ▪ systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent als Nebennieren-Ersatztherapie oder als Prophylaxe (z. B. einer Kontrastmittelallergie) und als vorübergehende Behandlung (< 3 Wochen) von Nicht-Autoimmunerkrankungen ▪ Diphenhydramin oder Äquivalent und / oder Paracetamol und Kortikosteroide zur Behandlung und Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen 		
<p>a. Alle Angaben beziehen sich auf den bewertungsrelevanten Teil 1 der Studie. b. Eine gewichtsadaptierte Dosierung mit 6 mg/kg (maximal 480 mg) ist bei Jugendlichen mit Körpergewicht ≥ 40 kg als Option ebenfalls erlaubt. c. Unterbrechung > 8 Wochen erlaubt bei verzögertem Ausschleichen einer Steroidtherapie bei UEs, die im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen. Andere Ausnahmen für Unterbrechungen > 8 Wochen aus Gründen, die nicht im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen, müssen vom klinischen Monitor erlaubt werden. d. Resektion und Biopsie mussten innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung erfolgen e. Komplementäre Therapien sind beginnend 2 Wochen vor Randomisierung / Behandlungsbeginn und während der Studie zur Behandlung des Melanoms nicht erlaubt, sondern ausschließlich als supportive Maßnahmen. f. Ausgenommen hiervon ist eine adjuvante Interferonbehandlung eines früher aufgetretenen Melanoms, sofern das Ende der Behandlung ≥ 6 Monate vor der Randomisierung liegt. g. Immunsuppressiva zur Behandlung von UEs sind erlaubt. h. Ausgenommen sind Hormontherapie, Operation und Bestrahlung zur Behandlung vollständig resezierbarer Nicht-Melanom-Malignome, die während der Studie neu auftreten.</p>		
CD137: Cluster of Differentiation 137; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; i. v.: intravenös; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 / L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studiendesign

Die Studie CA209-76K ist eine noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie sollten Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen werden, bei denen die vollständige Resektion eines kutanen Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC] [10]) erfolgt ist und die darüber hinaus keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben. Patientinnen und Patienten durften zu Studienbeginn keine Hinweise auf eine Resterkrankung aufweisen, und es musste eine negative Wächterlymphknotenbiopsie vorliegen. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer vorbestehenden Autoimmunerkrankung sowie Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Melanom in der Vorgeschichte.

In die Studie wurden insgesamt 790 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Nivolumab (N = 526) oder Placebo (N = 264) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach T-Klassifikation des Tumorstadiums gemäß AJCC Version 8 (T3b [Tumordicke > 2,0 mm bis 4,0 mm mit Ulzeration], T4a [> 4,0 mm ohne Ulzeration], T4b [> 4,0 mm mit Ulzeration]).

Die Studie CA209-76K gliedert sich in 2 Teile. Teil 1 umfasst die initiale adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Voraussetzungen bei der Behandlungsdauer und dem Zeitpunkt des Rezidivs die Option in den unverblindeten Teil 2 der Studie überzutreten und mit Nivolumab behandelt zu werden. Die vom pU in Modul 4 X des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu relevanten Endpunkten beziehen sich auf Teil 1 der Studie.

In Teil 1 der Studie erfolgte die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [11] mit geringen Abweichungen in den Empfehlungen zur Wiederaufnahme nach Abklingen von UEs. Die Dauer der adjuvanten Behandlung des Melanoms war gemäß den Vorgaben der Fachinformation in der Studie auf maximal 1 Jahr begrenzt.

Während sowie nach der Behandlung werden die Patientinnen und Patienten engmaschig auf Rezidive untersucht (siehe den Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten). Nach dem Auftreten eines Rezidivs können die Patientin oder der Patient und die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt auf deren Anfrage entblindet werden. Nach Entblindung können diese Patientinnen und Patienten unter

bestimmten Voraussetzungen an Teil 2 der Studie teilnehmen. Für Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm erfolgt dabei eine erneute Behandlung mit Nivolumab während Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm erstmalig Nivolumab erhalten. Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm können nur dann Nivolumab als Folgetherapie erhalten, wenn sie zuvor die adjuvante Therapie vollständig über 12 Monate erhalten haben und das Rezidiv in einem Zeitraum von > 6 Monaten und < 3 Jahren nach Ende der adjuvanten Behandlung auftritt. Für Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm gelten diese Einschränkungen nicht. Die Gabe von Nivolumab erfolgt bei resezierbarem Rezidiv zeitlich begrenzt für maximal 12 Monate, bei nicht resezierbarem Rezidiv für maximal 24 Monate oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Rezidiv / zur Progression oder bis zum Widerruf der Einwilligung.

Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben (RFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Bei der Studie CA209-76K handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (17.08.2022): geplante Interimsanalyse nach kompletter Rekrutierung und mehr als 123 Ereignissen für das RFS, durchgeführt nach 135 Ereignissen
- 2. Datenschnitt (20.04.2023): von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderte Interimsanalyse, durchgeführt nach 184 Ereignissen für das RFS

Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Auswertung zum 2. Datenschnitt (20.04.2023) heran. Die finale Analyse zum Endpunkt RFS war bei Erreichen von 154 Ereignissen geplant. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens hat der pU zunächst Ergebnisse zur geplanten Interimsanalyse für das RFS zum 1. Datenschnitt vorgelegt. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer für diese Analyse mit einer minimalen Nachbeobachtung von 8 Monaten wurde von der EMA die Interimsanalyse zum 2. Datenschnitt angefordert bei der die minimale Nachbeobachtung 15,6 Monate beträgt. Diese Analyse erfolgte nach 184 Ereignissen für das RFS. Warum zum Zeitpunkt der ursprünglich geplanten finalen Analyse für das RFS nach 154 Ereignissen kein Datenschnitt ausgewertet wurde, bleibt auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Informationen unklar. Da mit dem Datenschnitt vom 20.04.2023 ein aktuellerer Datenschnitt vorliegt, der im Zulassungsverfahren angefordert wurde, bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Die Zulassung, die unter anderem auf diesem Datenschnitt basiert, erfolgte unter der Auflage, dass im ersten Quartal 2029 eine Interimsanalyse zum Gesamtüberleben vorgelegt wird. Zusätzlich empfiehlt die EMA die Vorlage einer weiteren aktualisierten Analyse für das RFS im 4. Quartal 2024 [8]. Die EMA

begründet dies u. a. damit, dass Daten zum Gesamtüberleben in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation mit kurativer Intention für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses notwendig sind, um zu beurteilen, ob das Gesamtüberleben verlängert oder die Progression der Erkrankung nur verzögert wird.

Zu den bisherigen Datenschnitten war keine Auswertung zum Gesamtüberleben geplant. Die erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben ist bei Erreichen von 166 Ereignissen für den Endpunkt geplant, die finale Analyse bei Erreichen von 277 Ereignissen oder einer Nachbeobachtung von mindestens 9 Jahren. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bis zum vorliegenden 2. Datenschnitt in beiden Studienarmen insgesamt 37 Todesfälle aufgetreten waren.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden übereinstimmend mit dem pU die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 20.04.2023 herangezogen. Für die Gesamtmortalität werden im Studienbericht vorliegende Informationen zur Gesamtanzahl der Todesfälle pro Studienarm bis zum aktuellen Datenschnitt herangezogen (siehe Abschnitt I 4.1).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten

Der Vergleichsarm der Studie CA209-76K stellt eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten dar. Dies wird im Folgenden erläutert:

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte beobachtendes Abwarten eine risikoadaptierte Nachsorge gemäß aktueller S3-Leitlinie [12] beinhalten.

Folgende Untersuchungen zur Bewertung des Krankheitsstatus bzw. Erkennung von Rezidiven wurden in der Studie CA209-76K durchgeführt:

- körperliche Untersuchung
- Computertomografie (CT) des Brustbereichs und CT / oder Magnetresonanztomografie (MRT) des Bauch- und Beckenbereichs; gegebenenfalls weitere CT und / oder MRT gemäß klinischer Indikation

Die körperliche Untersuchung wird in Teil 1 der Studie während der Behandlung zu jedem Behandlungszyklus, zu den Nachbeobachtungsuntersuchungen 1 und 2 (30 und 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) und danach alle 12 Wochen für weitere 12 Monate bis zum Auftreten eines Rezidivs durchgeführt. Ein CT / MRT des Brust-, Bauch- und Beckenbereichs wird, bis zum Auftreten eines Rezidivs, in den ersten 3 Jahren alle 26 Wochen und in den Jahren 4 und 5 alle 52 Wochen durchgeführt. Nach Auftreten eines Lokalrezidivs erfolgt eine weitere Beobachtung nach lokalem Standard. Im Falle eines lokoregionären Rezidivs soll per Bildgebung eine Nachbeobachtung bis zum Auftreten von Fernmetastasen

erfolgen, wobei keine Frequenz vorgegeben ist. Bei Verdacht auf ein Rezidiv außerhalb der Nachsorgeuntersuchungen sollen darüber hinaus diagnostische Maßnahmen nach klinischer Indikation eingeleitet werden.

Die in der Studie CA209-76K durchgeführten Untersuchungen bilden zwar die Empfehlungen der S3-Leitlinie nicht vollständig ab. So werden gemäß Leitlinie auch sonographische Untersuchungen der Lymphknoten und die Bestimmung des Tumormarkers S100B empfohlen. Dies wurde in der Studie nicht umgesetzt. Zudem gibt es Unterschiede bei der Häufigkeit von körperlichen Untersuchungen und der Bildgebung mittels CT / MRT. Insgesamt wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CA209-76K jedoch engmaschig und gezielt zur Erkennung von Rezidiven untersucht, sodass das angewandte Untersuchungsregime als eine hinreichende Annäherung an eine sachgerechte Operationalisierung von beobachtendem Abwarten gewertet wird.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CA209-76K^a	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Entzug der Einwilligung, Lost to Follow-up oder bis zur finalen Analyse für das Gesamtüberleben ^b
Morbidität	
Rezidive, RFS	bis zum Auftreten eines Rezidivs (bis zu 5 Jahre nach Beginn der Behandlung) oder Entzug der Einwilligung, Lost to Follow-up oder bis zum Tod
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	100 Tage nach letzter Gabe der verblindeten Studienmedikation ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 5 Jahre nach Beginn der Behandlung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	100 Tage nach letzter Gabe der verblindeten Studienmedikation ^c
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	100 Tage nach letzter Gabe der verblindeten Studienmedikation ^c
<p>a. Alle Angaben beziehen sich auf den bewertungsrelevanten Teil 1 der Studie.</p> <p>b. Zum Endpunkt Gesamtüberleben war zum aktuellen Datenschnitt noch keine Auswertung geplant. In der vorliegenden Bewertung wird die Gesamtmortalität herangezogen (siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>c. Im Anschluss an die Nachbeobachtungsvisite an Tag 100 werden nur noch neu aufgetretene UEs und SUEs erhoben, die nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die Erhebung erfolgt dabei bis mindestens 15 Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. für UEs bis zum Beginn einer neuen antineoplastische Therapie.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 100 Tage) erhoben wurden. Für die Endpunkte Rezidive und Gesundheitszustand sind die Beobachtungszeiten mit einer geplanten Nachbeobachtung von 5 Jahren nach Beginn der Behandlung ebenfalls systematisch verkürzt, decken allerdings einen deutlich längeren Zeitraum ab.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie CA209-76K.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N^a = 526	Placebo N^a = 264
CA209-76K		
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (14)	59 (14)
Altersgruppe, n (%)		
< 18 Jahre	0 (0)	0 (0)
≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre	305 (58)	155 (59)
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	140 (27)	77 (29)
≥ 75 Jahre bis < 85 Jahre	77 (15)	30 (11)
≥ 85 Jahre	4 (< 1)	2 (< 1)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	39 / 61
Abstammung, n (%)		
weiß	515 (98)	262 (99)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (< 1)	1 (< 1)
asiatisch	1 (< 1)	0 (0)
andere	7 (1)	1 (< 1)
nicht berichtet	1 (< 1)	0 (0)
Region, n (%)		
Nordamerika	97 (18)	46 (17)
USA	86 (16)	39 (15)
Kanada	11 (2)	7 (3)
Westeuropa	303 (58)	160 (61)
Osteuropa	58 (11)	28 (11)
Australien	68 (13)	30 (11)
ECOG-PS, n (%)		
0	495 (94)	245 (93)
1	31 (6)	19 (7)
Stadium der Erkrankung nach AJCC, n (%)		
IIB	316 (60)	162 (61)
IIC	210 (40)	102 (39)
AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF, n (%)		
T3b	204 (39)	104 (39)
T4a	112 (21)	58 (22)
T4b	210 (40)	102 (39)
BRAF V600 Status, n (%)		
mutiert	148 (28 ^b)	81 (31 ^b)
Wildtyp	293 (56 ^b)	136 (52 ^b)
nicht verfügbar	85 (16 ^b)	47 (18 ^b)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N ^a = 526	Placebo N ^a = 264
Therapieabbruch, n (%) ^{c, d}	207 (39)	70 (27)
Studienabbruch, n (%) ^{e, f}	49 (9)	28 (11)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.
 b. eigene Berechnung
 c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Unverträglichkeit der Studienmedikation (18,7 % vs. 2,7 %), Rezidiv (5,0 % vs. 15,9 %), Abbruch auf Wunsch der Patientin / des Patienten (5,7 % vs. 0 %). Therapieabbrüche aufgrund von COVID-19 im Interventions- vs. Kontrollarm: 1,3 % vs. 0,8 %
 d. Angaben beziehen sich auf den verblindeten Teil der Studie.
 e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (3,6 % vs. 4,5 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (3,4 % vs. 4,5 %). Studienabbrüche aufgrund von COVID-19 im Interventions- vs. Kontrollarm: 0,4 % vs. 0,8 %
 f. Angaben beziehen sich auf die gesamte Studie einschließlich des unverblindeten Teil 2.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: elektronisches Datenerhebungsformular; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss etwa 60 Jahre alt, keine Patientin oder Patient war jünger als 19 Jahre und 14 % der Patientinnen und Patienten waren älter als 75 Jahre. Die Patientenpopulation ist fast ausschließlich weißer Abstammung und überwiegend männlich. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten in den einzelnen Krankheitsstadien nach AJCC Version 8 [10] ist in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Demnach befanden sich zum Zeitpunkt vor der Resektion 61 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIB und 39 % im Stadium IIC. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (94 %) hatte einen ECOG-PS von 0 zum Zeitpunkt der Randomisierung. Etwa 89 % der Patientinnen und Patienten wurde in Zentren in Nordamerika, Westeuropa und Australien behandelt.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, liegt im Interventionsarm deutlich höher als im Vergleichsarm (39 % vs. 27 %), während sich die Anzahl der Studienabbrecher nur geringfügig unterscheidet (9 % vs. 11 %). Der jeweilige Grund für den Therapieabbruch war im Interventionsarm überwiegend eine Unverträglichkeit der Studienmedikation (19 %), im Vergleichsarm dagegen das Auftreten eines Rezidivs (16 %).

Keine Daten zu Jugendlichen ab 12 Jahren verfügbar

Grundsätzlich war gemäß Studienplanung für die Studie CA209-76K zwar der Einschluss von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren vorgesehen, allerdings wurden in die Studie tatsächlich ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von > 18 Jahren eingeschlossen. Auf Basis der Studie sind daher keine Aussagen zum Zusatznutzen für die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom in den Stadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion möglich (siehe Abschnitt I 5.2).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Nivolumab N ^a = 524	Placebo N = 264
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CA209-76K		
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	11,07 [0,0; 12,1]	11,20 [0,0; 12,7]
Mittelwert (SD)	9,01 (k. A.)	10,17 (k. A.)
Beobachtungsdauer [Monate] ^c		
Gesamtüberleben ^d		
Median [Q1; Q3]	23,49 [19,09; 28,12]	23,05 [19,19; 28,11]
Mittelwert (SD)	23,70 (6,97)	23,66 (6,61)
Morbidität		
RFS		
Median [Min; Max]	18,14 [0,0; 37,4]	17,84 [0,0; 36,2]
Mittelwert (SD)	18,71 (8,38)	16,54 (8,36)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) / Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
<p>a. Die Auswertungspopulation ist hier die Sicherheitspopulation mit N = 524 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm.</p> <p>b. Die Angaben zur Behandlungsdauer beziehen sich auf den verblindeten Teil der Studie.</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis oder Zensierung aller Patientinnen und Patienten berechnet. Die Beobachtungsdauer des Endpunkts RFS wird vermutlich analog berechnet.</p> <p>d. Die vorliegenden Angaben zur Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beziehen sich auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten (N = 526 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

In der vom pU vorgelegten Auswertung der Studie CA209-76K waren sowohl die mediane Behandlungsdauer als auch die medianen Beobachtungsdauern für alle Endpunkte, zu denen entsprechende Angaben vorliegen, in beiden Behandlungsarmen etwa vergleichbar. Angaben zur Beobachtungsdauer für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen nicht vor. Während die Endpunkte Rezidive und Gesundheitszustand bis zu 5 Jahre nach Beginn der Behandlung beobachtet werden sollten, war die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen an das Behandlungsende (zuzüglich ca. 100 Tage) gekoppelt (siehe Tabelle 8). Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit bis 100 Tage nach Ende der Behandlung

treffen. Basierend auf den Angaben zur Behandlungsdauer plus 100 Tage ergibt sich eine geschätzte maximale mediane Beobachtungsdauer von etwa 14 Monaten für die beiden Studienarme. Somit sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte im Vergleich zur medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben verkürzt. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte. Auf Basis der vergleichbaren Behandlungsdauern wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte zwischen den Studienarmen ebenfalls etwa vergleichbar ist.

Aus den vorgelegten Daten geht hervor, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts alle Patientinnen und Patienten, die die Behandlung begonnen hatten, diese entweder abgeschlossen oder abgebrochen hatten. Die minimale Nachbeobachtungszeit gemessen als die Zeit von der Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten bis zum aktuellen Datenschnitt betrug 15,6 Monate. 3 Patientinnen und Patienten (0,6 %) aus dem Interventionsarm und 30 (11,4 %) aus dem Vergleichsarm waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts in Teil 2 der Studie übergegangen.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation im Rezidiv erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Folgetherapie ^a Kategorie Wirkstoff ^b	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Intervention N = 526	Vergleich N = 264
CA209-76K		
Gesamt	82 (15,6)	78 (29,5)
Radiotherapie	16 (3,0)	7 (2,7)
kurativ	8 (1,5)	3 (1,1)
palliativ	9 (1,7)	4 (1,5)
chirurgischer Eingriff	55 (10,5)	48 (18,2)
kurativ	47 (8,9)	38 (14,4)
palliativ	1 (0,2)	6 (2,3)
nicht klassifiziert	9 (1,7)	4 (1,5)
systemische Therapie	45 (8,6)	62 (23,5)
Nivolumab im unverblindeten Teil	3 (0,6)	30 (11,4)
Anti-CTLA-4	2 (0,4)	2 (0,8)
Ipilimumab	2 (0,4)	2 (0,8)
Anti-PD-1 / Anti-PD-L1	10 (1,9)	43 (16,3)
Nivolumab	8 (1,5) ^c	39 (14,8) ^c
Pembrolizumab	3 (0,6)	2 (0,8)
Kombination aus Anti-CTLA-4 + Anti-PD-1 / Anti-PD-L1	21 (4,0)	20 (7,6)
Ipilimumab + Nivolumab	21 (4,0)	20 (7,6)
Kombination aus BRAF-, MEK-, NRAS-Inhibitor	9 (1,7)	6 (2,3)
Binimetinib + Encorafenib	5 (1,0)	5 (1,9)
Dabrafenib + Trametinib	5 (1,0)	3 (1,1)
Kombination aus PD-1 und LAG-3	1 (0,2)	3 (1,1)
experimentelles Antineoplastikum	1 (0,2)	0 (0)
experimentelle antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,2)	2 (0,8)
MEK-NRAS Inhibitor	1 (0,2)	0 (0)
andere systemische Anti-Krebs-Wirkstoffe	1 (0,2)	0 (0)
andere systemische Krebstherapien	1 (0,2)	3 (1,1)
Platinbasierte Chemotherapie	2 (0,4)	0 (0)
nicht zugeordnet	7 (1,3)	2 (0,8)
<p>a. umfasst jegliche Folgetherapien, die im verblindeten oder unverblindeten Teil der Studie verabreicht wurden; Patientinnen und Patienten können mehr als 1 Art der Folgetherapie erhalten haben</p> <p>b. Ergebnisse zu einzelnen Wirkstoffen sind nur aufgeführt, wenn diese bei mindestens 0,3 % der Patientinnen und Patienten je Studienarm als Folgetherapie verabreicht wurden.</p> <p>c. umfasst auch die Patientinnen und Patienten, die im unverblindeten Teil der Studie Nivolumab erhielten</p> <p>CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; LAG-3: Lymphocyte-activation Gene 3; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRAS: Neuroblastom-Ratten-Sarkom-Virus; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Studie CA209-76K waren Folgetherapien im Rezidiv in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen erlaubt. Insgesamt erhielten im Interventionsarm 16 % und im Vergleichsarm 30 % der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, bei denen für das rezidivfreie Überleben ein anderes Ereignis als Tod auftrat (88 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 81 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, siehe Tabelle 15) bedeutet dies, dass im Interventionsarm 93 % und im Kontrollarm 96 % der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie erhielten. Dabei wurden 67 % dieser Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 62 % im Vergleichsarm operativ behandelt. Bei 57 % der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie im Interventionsarm und 49 % im Vergleichsarm wurde dabei ein chirurgischer Eingriff mit kurativer Intention durchgeführt. Eine systemische Folgetherapie erhielten 55 % der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie im Interventionsarm und 79 % im Vergleichsarm. Die am häufigsten eingesetzte systemische Folgetherapie im Vergleichsarm war dabei Nivolumab, während im Interventionsarm am häufigsten die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab eingesetzt wurde.

Unter den Patientinnen und Patienten mit Nivolumab als Folgetherapie erhielten 3 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 30 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm den Wirkstoff im Rahmen des unverblindeten Teils der Studie. Dabei bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten den Wirkstoff als Folgetherapie in den Krankheitsstadien des Anwendungsgebiets der vorliegenden Bewertung (IIB/C), in den Stadien I-IIA oder in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium (III/IV) erhielten. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass bezogen auf den 1. Datenschnitt im unverblindeten Teil der Studie von insgesamt 30 mit Nivolumab behandelten Patientinnen und Patienten über beide Studienarme des verblindeten Teils 14 ein nicht resezierbares Melanom aufwiesen und 16 ein resezierbares. Aus den Angaben zu den einzelnen Ereignissen, die abgesehen von Tod im rezidivfreien Überleben erfasst wurden, geht zudem hervor, dass bei 68 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Interventionsarm und 77 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm Metastasen oder regionale Lymphknotenrezidive vorlagen. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Angaben wird daher insgesamt davon ausgegangen, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten mit Nivolumab als Folgetherapie zulassungskonform in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien III oder IV behandelt wurde.

Insgesamt stehen die in der Studie CA209-76K eingesetzten Folgetherapien im Einklang mit den in den Leitlinien dargestellten Therapieoptionen [12,13].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CA209-76K	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CA209-76K als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie CA209-76K auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Der pU verweist hierzu darauf, dass die Studie u. a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Westeuropa, USA und Kanada) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen (rund 77 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen) durchgeführt worden sei und ca. 98 % weißer Abstammung waren.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Rezidive
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 X) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	Weitere spezifische UEs ^{c, e}
CA209-76K	ja ^f	ja	nein ^g	nein ^g	nein ^g	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das RFS, umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, In-transit-Metastasen, regionales Lymphknoten-Rezidiv, Fernmetastasen, neues primäres invasives Melanom, Melanoma in situ, Tod jeglicher Ursache und Erkrankung zu Studienbeginn</p> <p>b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU).</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (ausgewählte UEs [select UE]).</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)</p> <p>f. Zu den bisherigen Datenschnitten war für den in der Studie erhobenen Endpunkt Gesamtüberleben keine Auswertung geplant. Im Studienbericht liegen jedoch im Rahmen der Angaben zu Sicherheit und UEs Informationen zur Gesamtanzahl der Todesfälle pro Studienarm bis zum aktuellen Datenschnitt vor, die als Gesamtmortalität herangezogen werden (siehe nachfolgender Textabschnitt).</p> <p>g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgender Textabschnitt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Anmerkungen zu Endpunkten

Auswertungen zum Gesamtüberleben bzw. zur Gesamtmortalität

Der pU legt in Modul 4 X des Dossiers keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Dies ist in der vorliegenden onkologischen Fragestellung auch bei kurativem Therapieansatz nicht sachgerecht. Zwar waren zu den bisherigen Datenschnitten keine Auswertungen zum Gesamtüberleben geplant, jedoch liegen in den Studienunterlagen im Rahmen der Angaben zu Sicherheit und UEs Informationen zur Gesamtanzahl der Todesfälle pro Studienarm bis zum aktuellen Datenschnitt vor. Auch wenn Ereigniszeitanalysen die sachgerechte Auswertung

zum Endpunkt Gesamtüberleben wären, werden in der vorliegenden Situation die Angaben zu Todesfällen und das daraus errechnete relative Risiko als Gesamtmortalität dargestellt.

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten lokales Rezidiv, In-transit-Metastasen, regionales Lymphknoten-Rezidiv, Fernmetastasen, neues primäres invasives Melanom, Melanoma in situ, Tod jeglicher Ursache und Erkrankung zu Studienbeginn. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen „Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv“ (im Folgenden als Rezidivrate bezeichnet) und rezidivfreies Überleben dargestellt.

Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts vom 20.04.2023 betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst etwa 23 Monate. Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven umfasst beim malignen Melanom die ersten 3 Jahre nach Primärdiagnose [12]. Die bisherige Beobachtungsdauer deckt diese kritische Phase nicht vollständig ab. In Modul 4 X des Dossiers beschreibt der pU zwar, dass sich der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs für die Stadien IIB und IIC auf die ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose beschränke, allerdings wird auch dieser Zeitraum durch die bisherige Beobachtungsdauer nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten abgedeckt. Daher kann der Effekt von Nivolumab auf den Endpunkt Rezidive nach dieser relativ kurzen Beobachtungsdauer noch nicht ausreichend sicher eingeschätzt werden. Folglich kann für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nur von einer mäßigen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 X des Dossiers für patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D VAS jeweils Auswertungen der Veränderung seit Studienbeginn über ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor. In diesen Auswertungen werden Erhebungen nach Behandlungsende jedoch jeweils nicht berücksichtigt.

Für den EORTC QLQ-C30 wurden 2 Folgerhebungen an Tag 30 und an Tag 100 nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt, die in den vom pU vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Für die EQ-5D VAS sind darüber hinaus Erhebungen bis 5 Jahre nach Beginn der Behandlung alle 12 Wochen vorgesehen, die in den

Auswertungen ebenso wie die 2 Folgerhebungen an Tag 30 und an Tag 100 nicht berücksichtigt werden. Für die Nutzenbewertung ist es jedoch notwendig, dass der gesamte Beobachtungszeitraum in die Auswertungen eingeht. Werte nach Behandlungsende müssen bei vorzeitigem Behandlungsende dafür in nachvollziehbarer Weise den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung (d. h. den korrespondierenden zeitlichen Visiten) zugordnet werden. In der vorliegenden Datensituation ist die Berücksichtigung der Werte aus den Folgerhebungen von besonderer Bedeutung, da mit 39 % ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 27 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie abgebrochen haben. Dabei war der Grund für den Therapieabbruch im Interventionsarm überwiegend eine Unverträglichkeit der Studienmedikation, im Vergleichsarm dagegen das Auftreten eines Rezidivs (zu Details siehe Tabelle 9). Potenziell können diese Unterschiede in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit den jeweiligen Gründen für einen Therapieabbruch mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die patientenberichteten Endpunkte für die Folgerhebungen nach Behandlungsende einhergehen. Daher sind die vom pU vorgelegten MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung nicht geeignet und werden dementsprechend nicht herangezogen.

Gemäß Studienplanung waren für die patientenberichteten Endpunkte in der Studie CA209-76K ausschließlich deskriptive Analysen geplant. Dementsprechend liegen in Modul 5 des Dossiers keine Auswertungen mit Effektschätzungen vor. Die deskriptive Darstellung von Ergebnissen für patientenberichtete Endpunkte in der Studie war gemäß Studienplanung jedoch sowohl für stetige Daten als auch für Responsekriterien geplant. Warum der pU in Modul 4 X des Dossiers ausschließlich Auswertungen zu stetigen Daten vorlegt und keine vergleichenden Auswertungen auf Basis von geeigneten Responsekriterien bleibt unklar. Dabei gilt als geeignetes Responsekriterium eine Veränderung um 15% der Skalenspannweite des Instruments bzw. für Auswertungen des EORTC QLQ-C30 eine Veränderung um 10 Punkte [14]. Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität wären beispielsweise Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung denkbar, bei denen der tatsächliche Zeitpunkt der Folgerhebungen nach Behandlungsende berücksichtigt wird. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) wären dagegen aufgrund der Nachbeobachtung bis 5 Jahre nach Beginn der Behandlung vergleichende Auswertungen auf Basis von Responsekriterien denkbar, die die Erhebungen aller Patientinnen und Patienten bis Monat 12 bzw. zu späteren Zeitpunkten der Studie mit längerer Nachbeobachtung für alle Patientinnen und Patienten berücksichtigen (z. B. über 24 Monate nach Behandlungsbeginn).

Insgesamt liegen für patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor.

Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Analysearten

Der pU beschreibt zwar, dass in der Studie CA209-76K nahezu identische mediane Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen vorliegen, legt in Modul 4 X des Dossiers für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aber dennoch nur vereinzelt Auswertungen auf Basis des relativen Risikos (RR) vor. Für die vorliegende Bewertung werden aufgrund der ausreichend ähnlichen Beobachtungsdauern (siehe Tabelle 10) für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen des RR für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Dies ist darin begründet, dass bei der Bewertung von Nebenwirkungen primär relevant ist, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Zudem können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte auch allein aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben.

Nachbeobachtung und Berücksichtigung von Beobachtungen unter Folgetherapien

Gemäß Studienplanung waren in der Studie CA209-76K für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, abgesehen von einigen ausgewählten spezifischen UEs, Auswertungen vorgesehen, in die eine Nachbeobachtung von 30 Tagen nach der letzten Dosis der verblindeten Studienmedikation eingeht. Die Nachbeobachtung erfolgte im Rahmen der Studie für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen jedoch über einen Zeitraum von 100 Tagen nach der letzten Dosis der verblindeten Studienmedikation. In den gemäß Studienplanung vorgesehenen Auswertungen wurde die vollständige Nachbeobachtungsdauer somit nur für einige ausgewählte spezifische UEs berücksichtigt. In Modul 4 X des Dossiers legt der pU zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen vor, in denen die Nachbeobachtung von 100 Tagen eingeht. Allerdings werden in diesen Auswertungen Patientinnen und Patienten mit Ereignissen, die im Rahmen des unverblindeten Teil 2 der Studie Nivolumab als Folgetherapie erhielten, nur für einen Teil der Endpunkte berücksichtigt. Da Nivolumab - wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben - für den Großteil der Patientinnen und Patienten im Rezidiv eine adäquate Folgetherapie im Rahmen der Therapiestrategie darstellt, wäre es jedoch sachgerecht, Ereignisse unter Folgetherapie für alle Endpunkte in den Auswertungen zu berücksichtigen. Darüber hinaus werden auch Ereignisse, die unter anderen Folgetherapien auftreten, berücksichtigt, wie beispielsweise für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab. Damit wird eine Folgetherapie mit Nivolumab als Monotherapie im Rahmen der Studie in den vom pU vorgelegten Auswertungen anders behandelt als eine Folgetherapie mit anderen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen wie beispielsweise der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nicht sachgerecht, bleibt in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz. Dies wird nachfolgend erläutert.

Für die Gesamtraten der UEs, SUEs, schweren UEs sowie der Abbrüche wegen UEs legt der pU Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung der entsprechenden Ereignisse unter Nivolumab als Folgetherapie vor. Aus dem Abgleich dieser Auswertungen geht hervor, dass die Unterschiede, die sich aus dem Vorgehen des pU ergeben, zu vernachlässigen sind. Ausschließlich für SUEs zeigt sich ein Unterschied in den Patientinnen und Patienten mit Ereignis (32 Patientinnen und Patienten anstelle von 34 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis im Vergleichsarm). Für spezifische UEs war ein direkter Vergleich der Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung der entsprechenden Ereignisse zwar ausschließlich für behandlungsbedingte immunvermittelte UEs möglich, allerdings zeigten sich dabei identische Ergebnisse. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass für die spezifischen UEs Auswertungen ohne Berücksichtigung von Ereignissen unter Nivolumab als Folgetherapie trotz der Unsicherheit aufgrund des Vorgehens des pU für die Nutzenbewertung geeignet sind. Für die immunvermittelten UEs und weitere spezifische UEs werden daher Auswertungen ohne Berücksichtigung der entsprechenden Ereignisse herangezogen.

Immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs und immunvermittelte SUEs

Der pU legt in Modul 4 X des Dossiers, Anhang 4 G Analysen zu prädefinierten spezifischen immunvermittelten UEs („imUE“), spezifischen UEs („select UE“) sowie UEs von besonderem Interesse („OESI“) vor. Alle diese Endpunkte stellen potenzielle Operationalisierungen immunvermittelter UEs dar. Darüber hinaus liegen für diese Endpunkte jeweils Auswertungen zu schwerwiegenden Ereignissen und schweren Ereignissen (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Zusätzlich legt der pU die Listen der bevorzugten Begriffe (PTs) vor, die als Ereignisse in die jeweiligen Auswertungen eingehen.

Im Dossier gibt der pU an, dass es sich bei den von ihm als imUEs bezeichneten UEs, mit Ausnahme der endokrinen imUEs, um Ereignisse handelt, die eine immunmodulatorische Therapie erforderten. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet die immunvermittelten UEs vollumfänglich abzubilden. Bei dem vom pU als select UEs bezeichneten Endpunkt handelt es sich hingegen um eine Auswahl an Systemorganklassen (SOCs) und PTs, die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Diese Operationalisierung wird grundsätzlich als hinreichende Operationalisierung für die immunvermittelten UEs angesehen und für die vorliegende Bewertung herangezogen. Es werden dabei sowohl die SUEs als auch die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Auflistung der in der Studie CA209-76K aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) findet sich zur Information ergänzend in I Anhang D der vorliegenden Nutzenbewertung.

Neben der Operationalisierung mittels select UEs umfasst auch der vom pU als OESI bezeichnete Endpunkt potenziell weitere immunvermittelte PTs (z. B. insbesondere Myokarditis, Uveitis, Rhabdomyolyse und Pankreatitis). Daher wäre es sinnvoll, in den Analysen zu immunvermittelten UEs sowohl die PTs der vom pU als select UEs bezeichneten PT-Sammlung als auch diejenigen der OESI zu berücksichtigen. In der vorliegenden Datensituation sind für die weiteren PTs aus den OESI jedoch insgesamt nur wenige Ereignisse aufgetreten (Details siehe Tabelle 15). Das Vorgehen des pU bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher ohne Konsequenz.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Placebo vs. Nivolumab

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	Weitere spezifische UEs ^{c, e}
CA209-76K	N	N ^f	N	– ^g	– ^g	– ^g	H ^h	H ^h	N ⁱ	H ^h	H ^h	H ^h
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das RFS, umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, In-transit-Metastasen, regionales Lymphknoten-Rezidiv, Fernmetastasen, neues primäres invasives Melanom, Melanoma in situ, Tod jeglicher Ursache und Erkrankung zu Studienbeginn</p> <p>b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU).</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (ausgewählte UEs [select UE]).</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>f. Zu den bisherigen Datenschnitten war für den in der Studie erhobenen Endpunkt Gesamtüberleben keine Auswertung geplant. Im Studienbericht liegen jedoch im Rahmen der Angaben zu Sicherheit und UEs Informationen zur Gesamtanzahl der Todesfälle pro Studienarm bis zum aktuellen Datenschnitt vor, die als Gesamtmortalität herangezogen werden (siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>h. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>i. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival); SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Rezidive liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da der Effekt aufgrund der relativ

kurzen Beobachtungsdauer noch nicht ausreichend sicher eingeschätzt werden kann (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1).

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS), Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs und weitere spezifische UEs wird als hoch bewertet. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor (siehe auch Tabelle 8).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Placebo zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt rezidivfreies Überleben sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt. Die Ergebnisse zu immunvermittelten UEs, SUEs und schweren UEs, zusammengefasst in vom pU definierten Kategorien, sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
CA209-76K					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^c	524	21 (4,0)	264	16 (6,1)	0,66 [0,35; 1,25]; 0,207
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^d	526	102 (19,4)	264	84 (31,8)	0,61 [0,48; 0,78]; < 0,001
lokales Rezidiv	526	10 (1,9)	264	10 (3,8)	– ^e
in-transit Metastasen	526	4 (0,8)	264	1 (0,4)	– ^e
regionales Lymphknoten-Rezidiv	526	16 (3,0)	264	23 (8,7)	– ^e
Fernmetastasen	526	44 (8,4)	264	39 (14,8)	– ^e
neues primäres invasives Melanom	526	6 (1,1)	264	3 (1,1)	– ^e
Melanoma in situ	526	8 (1,5)	264	5 (1,9)	– ^e
Tod jeglicher Ursache	526	14 (2,7)	264	3 (1,1)	– ^e
Erkrankung zu Studienbeginn	526	0	264	0	–
Rezidivfreies Überleben (RFS)	526	102 (19,4) mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: n. e.	264	84 (31,8) mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: 36,1 [24,8; n. b.]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; < 0,001 ^f
Gesundheitszustand (EQ- 5D VAS)	keine geeigneten Daten ^g				
Symptomatik (EORTC- QLQ-C30)	keine geeigneten Daten ^g				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^g				
Nebenwirkungen					
UEs ^h (ergänzend dargestellt)	524	508 (96,9)	264	233 (88,3)	–
SUEs ^h	524	98 (18,7)	264	34 (12,9)	1,45 [1,01; 2,08]; 0,039
schwere UEs ^{h, i}	524	146 (27,9)	264	42 (15,9)	1,75 [1,28; 2,39]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^h	524	116 (22,1)	264	9 (3,4)	6,49 [3,35; 12,58]; < 0,001
Immunvermittelte UEs ^{j, k, l} (ergänzend dargestellt)	524	399 (76,1)	264	131 (49,6)	–
Immunvermittelte SUEs ^{j, k, l}	524	29 (5,5)	264	7 (2,7)	2,09 [0,93; 4,70]; 0,068

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Immunvermittelte schwere UEs ^{i, j, k, l}	524	55 (10,5)	264	7 (2,7)	3,96 [1,83; 8,57]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs ^k)	524	271 (51,7)	264	90 (34,1)	1,52 [1,26; 1,83]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs ^k)	524	23 (4,4)	264	2 (0,8)	5,79 [1,38; 24,39]; 0,006
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^{i, k})	524	43 (8,2)	264	9 (3,4)	2,41 [1,19; 4,86]; 0,011
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^{i, k})	524	16 (3,1)	264	2 (0,8)	4,03 [0,93; 17,40]; 0,042 ^m
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^{i, k})	524	15 (2,9)	264	1 (0,4)	7,56 [1,00; 56,90]; 0,020

a. N ist regelhaft die Anzahl aller randomisierten Patientinnen und Patienten. Der Auswertung der Schadensendpunkte wurde die Gesamtzahl aller randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben, zugrunde gelegt. 2 Patientinnen und / oder Patienten im Interventionsarm erhielten nach Randomisierung keine Studienmedikation, da sie die Einschlusskriterien der Studie nicht erfüllten. Daten zur Gesamtmortalität wurden der Sicherheitsanalyse entnommen.

b. eigene Berechnung: Effekt und KI (asymptotisch), p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [15])

c. Zu den bisherigen Datenschnitten war für den in der Studie erhobenen Endpunkt Gesamtüberleben keine Auswertung geplant. Im Studienbericht liegen jedoch im Rahmen der Angaben zu Sicherheit und UEs Informationen zur Gesamtanzahl der Todesfälle pro Studienarm bis zum aktuellen Datenschnitt vor, die als Gesamtmortalität herangezogen werden (siehe Abschnitt I 4.1). Die Auswertungspopulation ist hier die Sicherheitspopulation mit N = 524 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm.

d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem qualifizierenden Ereignis für den Endpunkt RFS. Die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.

e. Keine Berechnung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab. Dargestellt sind nur die Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.

f. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss.

g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

h. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU).

i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

j. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (ausgewählte UEs [select UE]).

k. Nachbeobachtung bis 100 Tage nach letzter Gabe der verblindeten Studienmedikation oder bis Beginn einer Therapie mit Nivolumab als Folgetherapie in Teil 2 der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat.

l. Es wurden außerdem folgende Anzahlen von Patientinnen und Patienten mit Ereignissen für den vom pU als OESI bezeichneten Endpunkt berichtet: Patienten mit jeglichem OESI 17 (3,2 %) vs. 2 (0,8 %); schwerwiegende OESI 8 (1,5 %) vs. 1 (0,4 %); schwere OESI (CTCAE-Grad ≥ 3) 7 (1,3 %) vs. 1 (0,4 %). Dabei lässt sich nicht ausschließen, dass diese Patientinnen und Patienten jeweils bereits in den Auswertungen zu immunvermittelten UEs enthalten sind.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
m. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden					
AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Eine Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben liegt zum aktuellen Datenschnitt noch nicht vor. Für den Endpunkt Gesamtmortalität, basierend auf Angaben zu den bis zum Datenschnitt aufgetretenen Todesfällen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das rezidivfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Die Ergebnisse der Operationalisierungen Rezidivrate und rezidivfreies Überleben unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. In der vorliegenden Datensituation wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie den zeitlichen Verläufen

(siehe I Anhang B) das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als beträchtlich eingestuft (siehe Abschnitt I 5.1).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im

Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 / ≥ 65)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- AJCC-Tumorstadium (T3b vs. T4a vs. T4b)

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

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

Der pU betrachtet für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses, und nutzt als Effektmaß das HR. Auch die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für diese Kategorie basieren auf dem HR. In der vorliegenden Bewertung werden jedoch, im Gegensatz zum Vorgehen des pU für die Nebenwirkungsendpunkte Analysen zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis mit dem Effektmaß RR, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auswertungen auf Basis des RR sind daher auch für die Subgruppenanalysen vorzuziehen. Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung geprüft, ob unter Anwendung des HR eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt. Sofern dies der Fall war, wurde ein Interaktionstest mittels Q-Test, auf Basis des RR, durchgeführt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. 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.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Abbruch wegen UEs

Der pU beschreibt in Modul 4 X des Dossiers, dass mehr als 60 % der UEs, die zu einem Abbruch geführt haben, den CTCAE-Schweregrad 1-2 aufwiesen, nimmt jedoch keine Einordnung des Endpunkts vor. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Placebo Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtmortalität	Ereignisanteil: 4,0 % vs. 6,1 % RR: 0,66 [0,35; 1,25] p = 0,207	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive ^c Rezidivrate	Ereignisanteil: 19,4 % vs. 31,8 % RR: 0,61 [0,48; 0,78] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
rezidivfreies Überleben	Median: n. e. vs. 36,1 Monate HR: 0,53 [0,40; 0,71] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ^c	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Ereignisanteil: 18,7 % vs. 12,9 % RR: 1,45 [1,01; 2,08] RR: 0,69 [0,48; 0,99] ^e p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	Ereignisanteil: 27,9 % vs. 15,9 % RR: 1,75 [1,28; 2,39] RR: 0,57 [0,42; 0,78] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Placebo Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs	Ereignisanteil: 22,1 % vs. 3,4 % RR: 6,49 [3,35; 12,58] RR: 0,15 [0,08; 0,30] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Immunvermittelte SUEs	Ereignisanteil: 5,5 % vs. 2,7 % RR: 2,09 [0,93; 4,70] p = 0,068	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Immunvermittelte schwere UEs	Ereignisanteil: 10,5 % vs. 2,7 % RR: 3,96 [1,83; 8,57] RR: 0,25 [0,12; 0,55] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	Ereignisanteil: 51,7 % vs. 34,1 % RR: 1,52 [1,26; 1,83] RR: 0,66 [0,55; 0,79] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	Ereignisanteil: 4,4 % vs. 0,8 % RR: 5,79 [1,38; 24,39] RR: 0,17 [0,04; 0,73] ^e p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Untersuchungen (SOC, schwere UE)	Ereignisanteil: 8,2 % vs. 3,4 % RR: 2,41 [1,19; 4,86] RR: 0,41 [0,21; 0,84] ^e p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE)	Ereignisanteil: 3,1 % vs. 0,8 % RR: 4,03 [0,93; 17,40] RR: 0,25 [0,06; 1,07] ^e p = 0,042 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^f , Ausmaß: gering ^g

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Placebo Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gefäßkrankungen (SOC, schwere UE)	Ereignisanteil: 2,9 % vs. 0,4 % RR: 7,56 [1,004; 56,90] RR: 0,13 [0,02; 0,996] ^e p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Nachbeobachtung bis zu 5 Jahre nach Beginn der Behandlung geplant. Dieser gemäß Planung verkürzte Beobachtungszeitraum bleibt für die Bewertung aufgrund des herangezogenen Datenschnitts, zu dem kein Patient bzw. keine Patientin länger beobachtet wurde, jedoch ohne Konsequenz.</p> <p>d. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>g. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UEs (SUEs): <ul style="list-style-type: none"> - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> ▫ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ spezifische UEs (schwere UEs): <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich - Stoffwechsel und Ernährungsstörungen, Gefäßerkrankungen: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte: Bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit bis zu erheblichem Ausmaß. Bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, wobei das Ausmaß jeweils beträchtlich ist. Die beobachteten Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

beziehen sich dabei ausschließlich auf einen verkürzten Beobachtungszeitraum bis zum Behandlungsende zuzüglich bis zu 100 Tage. Aussagen zu spät auftretenden bzw. länger andauernden Ereignissen sind auf Basis der vorliegenden Daten für diese Endpunkte daher nicht möglich. Zu gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine geeigneten Auswertungen vor. In der Gesamtabwägung stellen die negativen Effekte und die fehlenden Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und Gesundheitszustand den Vorteil bei Rezidiven jedoch nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren liegen aus der Studie CA209-76K keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Jugendliche ab 12 Jahren nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	beobachtendes Abwarten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^b ▪ Jugendliche ab 12 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie CA209-76K wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unabhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten einen Hinweis auf 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.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. University Hospital Essen. Adjuvant Nivolumab Treatment in Stage II (IIA, IIB, IIC) High-risk Melanoma (NivoMela) [online]. 2022 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04309409>.
3. Bristol Myers Squibb. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma; study CA20976K; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
4. Bristol Myers Squibb. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma; study CA20976K; Addendum 1 to the Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
5. Bristol Myers Squibb. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma; study CA20976K; Addendum 2 to the Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
6. Bristol-Myers Squibb. Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrent Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate76K) [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04099251>.
7. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 76K) [online]. [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001230-34.
8. European Medicines Agency. OPDIVO; Nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0130; Assessment report [online]. 2023. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.
9. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med* 2023; 29(11): 2835-2843. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02583-2>.

10. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6): 472-492. <https://dx.doi.org/10.3322/caac.21409>.
11. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2023 [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langversion 3.3; AWMF-Register-Nummer 032/024OL [online]. 2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf.
13. Michielin O, Van AACJ, Ascierto PA et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(104): 1884-1901. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz411>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nivolumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
melanoma [Condition or disease] AND nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538 [Intervention/Treatment] AND Interventional [Study Type]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
melanom* AND (nivolumab* OR BMS-936558 OR BMS936558 OR (BMS 936558) OR MDX-1106 OR MDX1106 OR (MDX 1106) OR ONO-4538 OR ONO4538 OR (ONO 4538))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
melanoma [Condition] AND nivolumab OR BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO453 [Intervention] / Recruitment status is ALL

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben

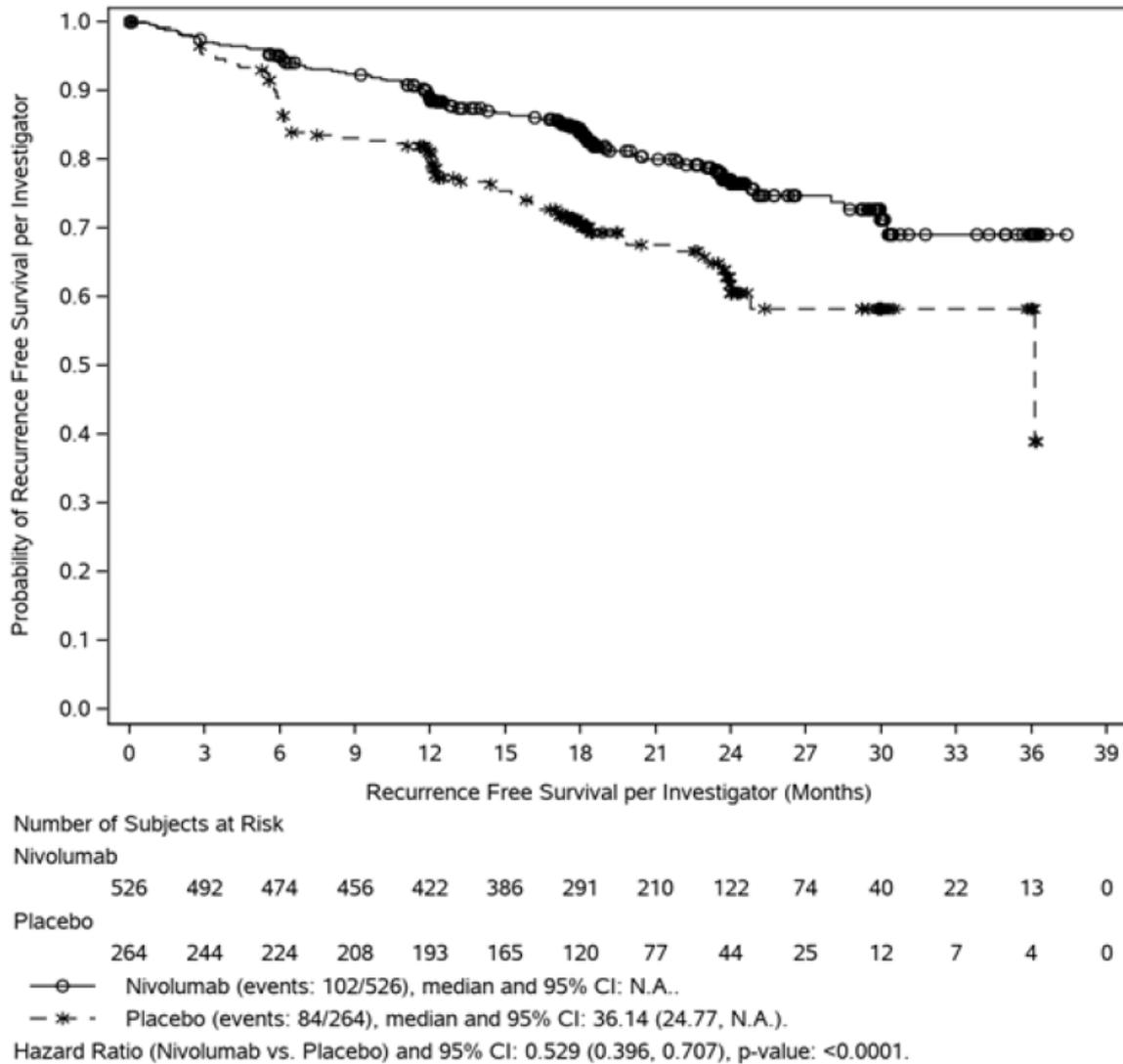


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben, Studie CA209-76K (2. Datenschnitt, 20.04.2023)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 0,3 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
SOC^b		
PT^b		
CA209-76K		
Gesamtrate UEs^c	508 (96,9)	234 (88,6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	271 (51,7)	90 (34,1)
PRURITUS	107 (20,4)	29 (11,0)
RASH	70 (13,4)	26 (9,8)
RASH MACULO PAPULAR	28 (5,3)	7 (2,7)
ECZEMA	24 (4,6)	6 (2,3)
DRY SKIN	20 (3,8)	7 (2,7)
RASH PRURITIC	12 (2,3)	1 (0,4)
ERYTHEMA	11 (2,1)	5 (1,9)
SKIN LESION	11 (2,1)	8 (3,0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	269 (51,3)	112 (42,4)
DIARRHOEA	128 (24,4)	44 (16,7)
NAUSEA	81 (15,5)	30 (11,4)
CONSTIPATION	50 (9,5)	17 (6,4)
DRY MOUTH	41 (7,8)	13 (4,9)
ABDOMINAL PAIN	24 (4,6)	14 (5,3)
VOMITING	19 (3,6)	14 (5,3)
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	13 (2,5)	5 (1,9)
COLITIS	12 (2,3)	2 (0,8)
DYSPEPSIA	12 (2,3)	4 (1,5)
ABDOMINAL PAIN UPPER	10 (1,9)	6 (2,3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	268 (51,1)	119 (45,1)
FATIGUE	145 (27,7)	68 (25,8)
ASTHENIA	65 (12,4)	26 (9,8)
PYREXIA	35 (6,7)	12 (4,5)
OEDEMA PERIPHERAL	25 (4,8)	6 (2,3)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	21 (4,0)	4 (1,5)
PAIN	12 (2,3)	5 (1,9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	203 (38,7)	85 (32,2)
ARTHRALGIA	89 (17,0)	32 (12,1)
MYALGIA	41 (7,8)	17 (6,4)
BACK PAIN	28 (5,3)	17 (6,4)
PAIN IN EXTREMITY	25 (4,8)	11 (4,2)
ARTHRITIS	13 (2,5)	1 (0,4)
MUSCLE SPASMS	12 (2,3)	4 (1,5)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
INVESTIGATIONS	197 (37,6)	87 (33,0)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	58 (11,1)	32 (12,1)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	53 (10,1)	19 (7,2)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	43 (8,2)	8 (3,0)
BLOOD CREATININE INCREASED	25 (4,8)	10 (3,8)
LIPASE INCREASED	24 (4,6)	10 (3,8)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	17 (3,2)	2 (0,8)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	16 (3,1)	7 (2,7)
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED	15 (2,9)	6 (2,3)
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	14 (2,7)	2 (0,8)
AMYLASE INCREASED	13 (2,5)	6 (2,3)
WEIGHT DECREASED	13 (2,5)	4 (1,5)
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	12 (2,3)	5 (1,9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	192 (36,6)	76 (28,8)
COVID-19	62 (11,8)	27 (10,2)
URINARY TRACT INFECTION	16 (3,1)	2 (0,8)
NASOPHARYNGITIS	15 (2,9)	6 (2,3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	139 (26,5)	50 (18,9)
DECREASED APPETITE	42 (8,0)	8 (3,0)
HYPERGLYCAEMIA	28 (5,3)	12 (4,5)
HYPOPHOSPHATAEMIA	20 (3,8)	13 (4,9)
HYPOKALAEMIA	19 (3,6)	9 (3,4)
HYPONATRAEMIA	10 (1,9)	6 (2,3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	136 (26,0)	63 (23,9)
HEADACHE	65 (12,4)	34 (12,9)
DIZZINESS	22 (4,2)	13 (4,9)
PARAESTHESIA	14 (2,7)	7 (2,7)
SYNCOPE	10 (1,9)	0 (0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	117 (22,3)	41 (15,5)
COUGH	40 (7,6)	13 (4,9)
DYSPNOEA	31 (5,9)	10 (3,8)
RHINITIS ALLERGIC	10 (1,9)	4 (1,5)
ENDOCRINE DISORDERS	114 (21,8)	10 (3,8)
HYPOTHYROIDISM	67 (12,8)	0 (0)
HYPERTHYROIDISM	42 (8,0)	4 (1,5)
ADRENAL INSUFFICIENCY	12 (2,3)	3 (1,1)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	67 (12,8)	28 (10,6)
INFUSION RELATED REACTION	28 (5,3)	2 (0,8)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	63 (12,0)	39 (14,8)
BASAL CELL CARCINOMA	24 (4,6)	12 (4,5)
VASCULAR DISORDERS	60 (11,5)	32 (12,1)
HYPERTENSION	36 (6,9)	20 (7,6)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	59 (11,3)	23 (8,7)
ANAEMIA	25 (4,8)	9 (3,4)
EOSINOPHILIA	19 (3,6)	2 (0,8)
EYE DISORDERS	48 (9,2)	13 (4,9)
DRY EYE	18 (3,4)	3 (1,1)
PSYCHIATRIC DISORDERS	48 (9,2)	32 (12,1)
INSOMNIA	16 (3,1)	15 (5,7)
CARDIAC DISORDERS	37 (7,1)	13 (4,9)
RENAL AND URINARY DISORDERS	32 (6,1)	11 (4,2)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	25 (4,8)	11 (4,2)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	23 (4,4)	11 (4,2)
VERTIGO	11 (2,1)	4 (1,5)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	23 (4,4)	9 (3,4)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	16 (3,1)	6 (2,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Die Beobachtungsdauer betrug bis 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation im verblindeten Teil 1 der Studie, bei Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil 2 der Studie endete die Beobachtungsdauer vorzeitig.</p> <p>b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 X übernommen</p> <p>c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
CA209-76K		
Gesamtrate SUEs^c	101 (19,3)	40 (15,2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	23 (4,4)	2 (0,8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	13 (2,5)	4 (1,5)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	11 (2,1)	5 (1,9)
CARDIAC DISORDERS	10 (1,9)	1 (0,4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	10 (1,9)	2 (0,8)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	7 (1,3)	12 (4,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Die Beobachtungsdauer betrug bis 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation im verblindeten Teil 1 der Studie, bei Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil 2 der Studie endete die Beobachtungsdauer vorzeitig.</p> <p>b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 X übernommen</p> <p>c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
CA209-76K		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	148 (28,2)	48 (18,2)
INVESTIGATIONS	43 (8,2)	9 (3,4)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	12 (2,3)	1 (0,4)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	11 (2,1)	2 (0,8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	19 (3,6)	3 (1,1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	16 (3,1)	4 (1,5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	16 (3,1)	2 (0,8)
VASCULAR DISORDERS	15 (2,9)	1 (0,4)
HYPERTENSION	11 (2,1)	1 (0,4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	13 (2,5)	4 (1,5)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	12 (2,3)	3 (1,1)
CARDIAC DISORDERS	10 (1,9)	2 (0,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Die Beobachtungsdauer betrug bis 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation im verblindeten Teil 1 der Studie, bei Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil 2 der Studie endete die Beobachtungsdauer vorzeitig.</p> <p>b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 X übernommen</p> <p>c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo
 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
CA209-76K		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	118 (22,5)	10 (3,8)
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	22 (4,2)	1 (0,4)
Arthralgia	10 (1,9)	0 (0)
Myalgia	4 (0,8)	0 (0)
Myositis	3 (0,6)	0 (0)
Rhabdomyolysis	2 (0,4)	1 (0,4)
Gastrointestinal disorders	21 (4,0)	0 (0)
Colitis	8 (1,5)	0 (0)
Diarrhoea	5 (1,0)	0 (0)
Pancreatitis	3 (0,6)	0 (0)
Investigations	17 (3,2)	3 (1,1)
Alanine aminotransferase increased	7 (1,3)	2 (0,8)
Aspartate aminotransferase increased	6 (1,1)	2 (0,8)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (0,6)	0 (0)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (0,6)	0 (0)
Blood creatinine increased	2 (0,4)	1 (0,4)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0,4)	0 (0)
Endocrine disorders	13 (2,5)	1 (0,4)
Adrenal insufficiency	5 (1,0)	0 (0)
Hypophysitis	2 (0,4)	1 (0,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (2,1)	1 (0,4)
Cough	3 (0,6)	0 (0)
Pneumonitis	3 (0,6)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (0,2)	1 (0,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (2,1)	0 (0)
Rash	5 (1,0)	0 (0)
Dermatitis psoriasiform	2 (0,4)	0 (0)
Pruritus	2 (0,4)	0 (0)
Nervous system disorders	8 (1,5)	1 (0,4)
Headache	1 (0,2)	1 (0,4)
Hepatobiliary disorders	7 (1,3)	1 (0,4)
Hepatitis	4 (0,8)	1 (0,4)
Infections and infestations	6 (1,1)	0 (0)
COVID-19	2 (0,4)	0 (0)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
Cardiac disorders	3 (0,6)	1 (0,4)
Myocarditis	2 (0,4)	0 (0)
Atrial fibrillation	0 (0)	1 (0,4)
General disorders and administration site conditions	3 (0,6)	0 (0)
Fatigue	2 (0,4)	0 (0)
Renal and urinary disorders	3 (0,6)	0 (0)
Acute kidney injury	2 (0,4)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0,4)	0 (0)
Diabetes mellitus	2 (0,4)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,4)	1 (0,4)
Melanoma recurrent	1 (0,2)	1 (0,4)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0,2)	1 (0,4)
Lymphocytic infiltration	0 (0)	1 (0,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Die Beobachtungsdauer betrug bis 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation im verblindeten Teil 1 der Studie, bei Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil 2 der Studie endete die Beobachtungsdauer vorzeitig.</p> <p>b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 X übernommen</p> <p>c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 23: Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
CA209-76K		
Gesamtrate immunvermittelte UEs^c	399 (76,1)	131 (49,6)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	126 (24,0)	16 (6,1)
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	132 (25,2)	46 (17,4)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	93 (17,7)	38 (14,4)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	11 (2,1)	3 (1,1)
SUBJECTS WITH RENAL AES	33 (6,3)	12 (4,5)
SUBJECTS WITH SKIN AES	224 (42,7)	68 (25,8)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION AES	34 (6,5)	2 (0,8)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (ausgewählte UEs [select UE]).</p> <p>b. MedDRA-Version 25.1; Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 X übernommen</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer betrug bis 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation im verblindeten Teil 1 der Studie, bei Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil 2 der Studie endete die Beobachtungsdauer vorzeitig.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Kategorien immunvermittelter SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
Kategorie^b		
CA209-76K		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs^c	29 (5,5)	7 (2,7)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	9 (1,7)	0
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	7 (1,3)	2 (0,8)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	11 (2,1)	2 (0,8)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	2 (0,4)	1 (0,4)
SUBJECTS WITH RENAL AES	3 (0,6)	2 (0,8)
SUBJECTS WITH SKIN AES	0	1 (0,4)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION AES	0	0
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (ausgewählte UEs [select UE]).</p> <p>b. MedDRA-Version 25.1; Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 X übernommen</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer betrug bis 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation im verblindeten Teil 1 der Studie, bei Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil 2 der Studie endete die Beobachtungsdauer vorzeitig.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 524	Placebo N = 264
CA209-76K		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs^{c, d}	55 (10,5)	7 (2,7)
SUBJECTS WITH ENDOCRINE AES	12 (2,3)	0
SUBJECTS WITH GASTROINTESTINAL AES	11 (2,1)	1 (0,4)
SUBJECTS WITH HEPATIC AES	24 (4,6)	4 (1,5)
SUBJECTS WITH PULMONARY AES	2 (0,4)	0
SUBJECTS WITH RENAL AES	2 (0,4)	1 (0,4)
SUBJECTS WITH SKIN AES	7 (1,3)	2 (0,8)
SUBJECTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION AES	0	0
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (ausgewählte UEs [select UE]).</p> <p>b. MedDRA-Version 25.1; Kategorie- Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 X übernommen</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer betrug bis 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation im verblindeten Teil 1 der Studie, bei Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil 2 der Studie endete die Beobachtungsdauer vorzeitig.</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungs-management.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit vorheriger Melanomtherapie (außer bestimmte Ausnahmen), Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Arzneimittel, das spezifisch auf T-Zell-Co-Stimulation oder Checkpoint-Wege abzielt, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 X, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 X, Abschnitt 3.3)	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.8
II 2.2 Verbrauch.....	II.8
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.9
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.9
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.9
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.10
II 2.7 Versorgungsanteile	II.11
II 3 Literatur.....	II.12

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.10

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 X, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 X (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 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 von Nivolumab [1]. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientenpopulation zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Vor diesem Hintergrund bezieht sich die vorliegende Bewertung auf die Anwendung von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren im Tumorstadium IIB oder IIC ein dringender therapeutischer Bedarf an adjuvanten Therapieoptionen bestehe, die ein Rezidiv und insbesondere eine Progression in ein höheres Tumorstadium verhindern und das Langzeitüberleben erhöhen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Pembrolizumab, bezogen auf die dortige Teilpopulation im deckungsgleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023 [2]. Darin ist für eine adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eine Anzahl von ca. 1620 bis 2310 Patientinnen und Patienten angegeben. Dieser Angabe lagen die im Dossier zu Pembrolizumab berechneten Patientenzahlen zugrunde [3]. Auf Basis dessen gibt der pU für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Anzahl von 1620 bis 2310 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU, bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation den Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 [2] zugrunde zu legen, ist vor dem Hintergrund des deckungsgleichen Anwendungsgebietes bezogen auf die

dortige Teilpopulation nachvollziehbar. In der dazugehörigen Dossierbewertung zu Pembrolizumab [4] wurden die Angaben zur GKV-Zielpopulation trotz Unsicherheiten als in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung bewertet. Die Unsicherheiten sind vor allem auf die prognostizierte Anzahl der Jugendlichen für das Jahr 2022, die veraltete Datenlage und Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Jugendliche, die sich auf Erwachsene beziehen, zurückzuführen. Die Einschätzung zu den Angaben zur GKV-Zielpopulation ist demnach auch für das vorliegende Verfahren anzunehmen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor. In der Dossierbewertung zu Pembrolizumab [4] wurde diese Aufteilung jedoch vorgenommen. Diese ergab für Erwachsene 1622 bis 2310 und für Jugendliche ab 12 Jahren 2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dadurch, dass die prognostizierte Anzahl der Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom zu gering ausfällt, kann die Anzahl der Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation geringfügig höher liegen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht auf der einen Seite davon aus, dass in den nächsten Jahren bis einschließlich 2028 ein leicht steigender Trend hinsichtlich der jährlichen Neuerkrankungen des malignen Melanoms zu erwarten ist. Auf der anderen Seite erwartet der pU eine nahezu gleichbleibende 5-Jahres-Prävalenz.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	1620–2310 ^a	Der pU legt den G-BA-Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 zugrunde, der sich auf eine Teilpopulation im deckungsgleichen Anwendungsgebiet bezieht [2]. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. In der dazugehörigen Dossierbewertung [4] sind die Angaben trotz Unsicherheiten als in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung bewertet worden.
	Erwachsene	keine Angabe	Zu Anteilen der Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor. In der Dossierbewertung zu Pembrolizumab [4] wurde diese Aufteilung jedoch vorgenommen. Diese ergab für Erwachsene 1622 bis 2310 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Für Jugendliche ab 12 Jahren ergaben sich 2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, welche allerdings als geringfügig unterschätzt bewertet wurde [4].
	Jugendliche ab 12 Jahre	keine Angabe	
<p>a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 X, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 X (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten.

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zum beobachtenden Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen der Fachinformation [1].

Da in der Fachinformation [1] die Behandlungsdauer auf maximal 1 Jahr begrenzt ist, rundet der pU die Anzahl der Zyklen auf volle Zyklen ab und verweist hierfür auf die Tragenden Gründe des G-BA zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2023 [5].

Nivolumab wird der Fachinformation zufolge bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 50 kg alle 2 Wochen (3 mg/kg Körpergewicht) oder alle 4 Wochen (6 mg/kg Körpergewicht) angewendet [1]. Nivolumab wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg hingegen alle 2 Wochen (240 mg) oder alle 4 Wochen (480 mg) angewendet [1].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation (siehe Abschnitt II 2.1) [1].

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom und mit einem Körpergewicht unter 50 kg erfolgt die Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Zur Berechnung einer Untergrenze des Verbrauchs legt der pU ein Körpergewicht von 47,1 kg zugrunde, welches dem durchschnittlichen Gewicht von Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 13 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 entspricht [6]. Zur Berechnung einer Obergrenze des Verbrauchs legt der pU ein Körpergewicht von mindestens 50 kg zugrunde und berechnet den Verbrauch korrekt auf Basis der Fixdosen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angabe des pU zu den Kosten von Nivolumab gibt korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für Nivolumab Kosten für eine Infusion mit einer Dauer von über 30 bzw. 60 Minuten zu berücksichtigen sind.

Für Nivolumab setzt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung an [7]. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [8].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nivolumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 46 850,44 € bis 75 354,24 €. Die Untergrenze bezieht sich auf eine Anwendung von Nivolumab alle 4 Wochen bei Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 50 kg. Die Obergrenze bezieht sich auf eine Anwendung von Nivolumab alle 2 Wochen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg.

Die Jahrestherapiekosten von Nivolumab bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Der pU gibt an, dass die Kosten für beobachtendes Abwarten patientenindividuell unterschiedlich sind. Die Kosten von beobachtendem Abwarten sind nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	45 550,44– 72 754,24	0	1300,00– 2600,00	46 850,44– 75 354,24	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen. Er macht Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [1] ergeben, erläutert jedoch, dass diese keinen Einfluss auf die Patientenzahl haben.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangig im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2023 [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5826/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_BAnz.pdf.
3. MSD Sharp & Dohme. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA); Modul 3A: Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5957/2022_07_18_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Melanom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-72_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9202/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_TrG.pdf.
6. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017 [online]. 2018. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf.

8. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.