

IQWiG-Berichte – Nr. 346

**Nivolumab**  
**(Addendum zum Auftrag A15-27)**

**Addendum**

Auftrag: A15-50  
Version: 1.0  
Stand: 11.12.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nivolumab (Addendum zum Auftrag A15-27)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

24.11.2015 und 01.12.2015

**Interne Auftragsnummer:**

A15-50

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Helmut Hörn
- Katrin Nink
- Anke Schulz
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Nivolumab, Melanom, Nutzenbewertung

**Keywords:** Nivolumab, Melanoma, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Übersicht der vom pU nachgereichten Auswertungen .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Tumor .....</b>	<b>3</b>
<b>2.3 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor .....</b>	<b>5</b>
2.3.1 Verzerrungspotenzial.....	5
2.3.2 Ergebnisse.....	5
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2) .....	7
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	7
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	9
<b>3 Literatur .....</b>	<b>11</b>
<b>Anhang A – Ergänzende Darstellung des Gesamtüberlebens in der Studie CA209-066 (Fragestellung 2).....</b>	<b>12</b>
<b>Anhang B – Ergänzende Darstellung der Studie CA209-067 zur Fragestellung 2.....</b>	<b>13</b>
B.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	13
B.1.1 Verzerrungspotenzial .....	13
B.1.2 Ergebnisse .....	13
B.1.3 Schlussfolgerungen .....	17

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prüfung Ähnlichkeitsannahme – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Melanom, Nivolumab (Patienten mit BRAF-V600-wt-Melanom) vs. Vemurafenib (Patienten mit BRAF-V600-mut-Melanom) .....	4
Tabelle 2: Nachgereichte Ergebnisse (bereinigte UE) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin.....	6
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin .....	8
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor.....	9
Tabelle 5: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	10
Tabelle 6: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Datenschnitt vom 15.07.2015 ohne Zensierung von Therapiewechslern) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin .....	12
Tabelle 7: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab .....	14
Tabelle 8: Subgruppen (unbereinigte UE, 30 Tage Nachbeobachtung): RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab .....	16

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf)
BRAF-V600-mut	BRAF-V600-mutiert
BRAF-V600-wt	BRAF-V600-wildtyp
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI <sub>o</sub>	obere Grenze des Konfidenzintervalls
PT	preferred term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.11.2015 und am 01.12.2015 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A15-27 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [2] hat der pU ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Diese betreffen insbesondere die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) der Studien CA209-066 und CA209-067. Der pU hat diese Auswertungen vorgelegt, weil die im Dossier [3] vorgelegten Analysen in der Dossierbewertung als nicht interpretierbar eingestuft wurden. Dies ist darin begründet, dass ein hoher Anteil der erfassten Ereignisse eine Progression der Grunderkrankung darstellt. Der pU hat außerdem einen neuen Datenschnitt für das Gesamtüberleben der Studie CA209-066 (2. Datenschnitt vom 15.07.2015) vorgelegt. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung der durch den pU in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Auswertungen zu UE (Fragestellungen 1 und 2) sowie der neuen Daten zum Gesamtüberleben (Fragestellung 2) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

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

## **2 Bewertung**

### **2.1 Übersicht der vom pU nachgereichten Auswertungen**

Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme einen neuen Datenschnitt zum Gesamtüberleben in der Studie CA209-066 und weitere Auswertungen zu den UE in den Studien CA209-066 und CA209-067 nachgereicht [2]. Mit diesen Daten wurde wie folgt umgegangen.

#### **Nachgereichter Datenschnitt**

Die Analysen der Studie CA209-066 (Nivolumab vs. Dacarbazin) im Dossier zur frühen Nutzenbewertung [1] enthalten alle Daten bis zum Datenschnitt vom 24.06.2014 und umfassen daher ausschließlich Daten, die noch nicht von der Entblindung und vom Treatment-Switching (erlaubter Therapiewechsel vom Dacarbazin-Arm in den Nivolumab-Arm) betroffen sind. Nach dem 24.06.2014 wurde der doppelblinde, randomisierte Teil der Studie beendet und die Studie als offene Extensionsphase weitergeführt.

In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU einen neuen Datenschnitt aus der offenen Extensionsphase vorgelegt. Dieser Datenschnitt umfasst die Daten zum Gesamtüberleben bis zum 15.07.2015. Der neue Datenschnitt beinhaltet also auch Daten, die nach Aufhebung der Verblindung und der damit verbundenen Möglichkeit zum Treatment-Switching ab Juli 2014 erhoben wurden. Der pU legt jeweils eine Auswertung mit und ohne Zensierung der 27 Patienten mit Treatment-Switching vor.

Der neue Datenschnitt beinhaltet keine Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Nebenwirkungen. Außerdem wurden für das Gesamtüberleben weder Subgruppenanalysen noch Kaplan-Meier-Kurven vorgelegt.

Die Analyse mit dem Datenschnitt vom 15.07.2015 wurde durchgeführt, als mit 219 Todesfällen die Anzahl der Todesfälle (218) erreicht war, nach deren Erreichen laut Studienbericht eine Zwischenanalyse der Studie geplant war.

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der pU hat für die Studien CA209-066 (Nivolumab vs. Dacarbazin) und CA209-067 (Nivolumab vs. Ipilimumab) weitere Auswertungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grade 3, 4) und Therapieabbrüchen wegen UE vorgelegt, weil die im Dossier vorgelegten Analysen als nicht interpretierbar eingestuft wurden. Dies ist darin begründet, dass ein hoher Anteil der erfassten Ereignisse eine Progression der Grunderkrankung darstellt. Zur besseren Lesbarkeit werden die ursprünglichen Analysen des pU im Folgenden als „unbereinigte“ und die neu vorgelegten Analysen ohne Berücksichtigung der Progressionsereignisse als „bereinigte“ Analysen bezeichnet.



In der bereinigten Analyse der UE hat der pU die Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung ausgeschlossen und für die Studie CA209-066 Auswertungen mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 und 100 Tagen nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation sowie für die Studie CA209-067 Auswertungen mit einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation vorgelegt.

Der pU dokumentiert in seiner Stellungnahme die für die Bereinigung der Auswertungen ein- und ausgeschlossenen bevorzugten Begriffe (PT). Die Auswahl der PT und das Vorgehen des pU erscheinen plausibel; die vorgelegten bereinigten Auswertungen sind für die Bewertung relevant.

Im vorliegenden Addendum werden bevorzugt die bereinigten Analysen mit einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen nach dem Ende der Studienmedikation für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) herangezogen. Abweichend hiervon, werden für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE, bevorzugt die Auswertungen mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit herangezogen, da für den Endpunkt Abbruch wegen UE eine Nachbeobachtungszeit nach dem Ende der Studienmedikation nicht sinnvoll ist.

Der pU hat in seiner schriftlichen Stellungnahme keine Subgruppenanalysen für die bereinigten UE-Auswertungen vorgelegt. Zur Prüfung möglicher Effektmodifikationen wurde untersucht, wie ähnlich die Ergebnisse der nachgelieferten Analysen und der Analysen aus Modul 4 A des Dossiers sind. Im Falle ausreichender Ähnlichkeit wurden die Subgruppenanalysen auf Basis der unbereinigten Daten für Aussagen zur Effektmodifikation herangezogen.

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

Fragestellung 1 betrifft nicht vorbehandelte Patienten mit einem Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf(BRAF)-V600-mut Tumor. Für diese Fragestellung hat der G-BA Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In Ermangelung direkt vergleichender Studien hat der pU in Modul 4 A des Dossiers einen indirekten Vergleich von Nivolumab vs. Vemurafenib über den Brückenkompator Dacarbazin vorgelegt und hierfür die Studie CA209-066 mit Nivolumab und die Studie BRIM3 mit Vemurafenib eingeschlossen.

### **Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich**

Wie in der Nutzenbewertung ausgeführt, ist der indirekte Vergleich insbesondere deshalb nicht verwertbar, weil die Ähnlichkeitsannahme als Voraussetzung für einen indirekten Vergleich nicht erfüllt ist. Dies zeigt sich am Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) beziehungsweise mit Therapieabbruch wegen UE in den jeweiligen Dacarbazin-Armen, die deutlich unterschiedlich sind.

Der pU argumentiert in seiner schriftlichen Stellungnahme, dass sich die Dokumentation von UE aufgrund der Grunderkrankung in den beiden Studien unterschieden habe. Während die Prüfarzte in der Studie BRIM3 laut Protokoll dazu angehalten gewesen seien, einen Progress

der Grunderkrankung nicht als UE zu dokumentieren, auch dann nicht, wenn er zu den SUE gezählt habe, seien in der Studie CA209-066 die als schwerwiegend einzustufenden Progressionen in den UE dokumentiert worden. Um diesem Unterschied Rechnung zu tragen, legt der pU in seiner schriftlichen Stellungnahme bereinigte Auswertungen der UE vor, in denen die Ereignisse aufgrund der Progression der Grunderkrankung ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.1). Diese Auswertungen sind einander in Tabelle 1 gegenübergestellt. Dabei wird deutlich, dass nur ein geringer Teil der Unähnlichkeit durch die Anteile der Patienten mit einer Progression der Grunderkrankung erklärt werden kann und die großen Unterschiede zwischen den Dacarbazin-Armen der beiden Studien auch nach Bereinigung der Daten um Progressionsereignisse in der Studie CA209-066 bestehen bleiben. Die vorgelegten bereinigten Auswertungen führen daher nicht zu einer gegenüber der Nutzenbewertung abweichenden Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien BRIM3 und CA209-066 und der Eignung des indirekten Vergleichs für die Bewertung des Zusatznutzens. Damit liegen für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mut Melanom weiterhin keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib vor.

Tabelle 1: Prüfung Ähnlichkeitsannahme – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mut Melanom, Nivolumab (Patienten mit BRAF-V600-wt-Melanom) vs. Vemurafenib (Patienten mit BRAF-V600-mut-Melanom)

Endpunkt Intervention Studie	Nivolumab bzw. Vemurafenib		Dacarbazin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
SUE				
Nivolumab				
CA209-066 unbereinigt <sup>a</sup>	206	64 (31)	205	78 (38)
CA209-066 bereinigt <sup>b</sup>	206	57 (28)	205	66 (32)
Vemurafenib				
BRIM3	336	110 (33)	282	45 (16)
Abbruch wegen UE				
Nivolumab				
CA209-066 unbereinigt <sup>a</sup>	206	14 (7)	205	24 (12)
CA209-066 bereinigt <sup>b</sup>	206	11 (5)	205	20 (10)
Vemurafenib				
BRIM3	336	19 (6)	282	12 (4)
a: einschließlich Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 30 Tage nach dem Ende der Studienmedikation (entspricht Nachbeobachtungszeit in der Studie BRIM3)				
b: ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 30 Tage nach dem Ende der Studienmedikation (entspricht Nachbeobachtungszeit in der Studie BRIM3)				
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-mut: BRAF-V600-mutiert; BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

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

Fragestellung 2 betrifft nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Für diese Fragestellung hat der G-BA Dacarbazin und Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU hat im Dossier den Zusatznutzen im Vergleich zu Dacarbazin als Vergleichstherapie abgeleitet und seine Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab ergänzend dargestellt.

Der Nutzenbewertung [1] folgend werden die relevanten Ergebnisse aus den nachgereichten Unterlagen zum Vergleich von Nivolumab vs. Dacarbazin im Folgenden dargestellt. Die relevanten Ergebnisse aus den nachgereichten Unterlagen zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab finden sich in Anhang B.

### **2.3.1 Verzerrungspotenzial**

Die vom pU nachgereichte Auswertung zum Gesamtüberleben ohne Zensierung der Patienten mit Treatment-Switching ist potenziell hoch verzerrt, da 13 % der Patienten im Dacarbazin-Arm in die Behandlung des Nivolumab-Arms wechselten.

Aufgrund der nachgereichten Unterlagen liegen nun verwertbare Ergebnisse zu den SUE, Therapieabbruch wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grade 3, 4) vor. Für diese Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da sich die Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen deutlich unterscheidet [1] und damit möglicherweise informative Zensierung einhergeht.

### **2.3.2 Ergebnisse**

#### **Gesamtüberleben**

Die vom pU nachgereichte Auswertung des Gesamtüberlebens auf Basis des Datenschnitts vom 15.07.2015 ohne Zensierung der Patienten mit Treatment-Switching ist potenziell hoch verzerrt und beinhaltet weder Subgruppenanalysen, Kaplan-Meier-Kurven noch eine Beschreibung der Charakteristika der Behandlungswechsler. Da der im Dossier vorgelegte Datenschnitt vom 24.06.2014 dagegen die vollständigen Analysen enthält und ausschließlich auf Daten basiert, die vor Entblindung und Treatment-Switching erhoben wurden, wird dieser für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Daten des neuen Datenschnitts vom 15.07.2015 sind ergänzend in Anhang A (Tabelle 6) dargestellt. Diese Auswertung zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Nivolumab gegenüber Dacarbazin.

#### **Nebenwirkungen**

Tabelle 2 zeigt die bereinigten Auswertungen zu den Nebenwirkungen basierend auf dem Datenschnitt vom 24.06.2014.

Tabelle 2: Nachgereichte Ergebnisse (bereinigte UE) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Dacarbazin		Nivolumab vs. Dacarbazin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>CA209-066</b>						
<b>Nebenwirkungen</b>						
UE <sup>c</sup>	206	0,43 [0,30; 0,49] 193 (93,7)	205	0,10 [0,07; 0,20] 191 (93,2)	–	
SUE <sup>c</sup>	206	N.A. [11,27; N.A.] 73 (35,4)	205	11,96 [7,33; N.A.] 80 (39,0)	0,72 [0,52; 0,99]	0,042
Therapieabbruch wegen UE <sup>d</sup>	206	N.A. [N.A.; N.A.] 11 (5,3)	205	N.A. [N.A.; N.A.] 20 (9,8)	0,43 [0,20; 0,91]	0,023
schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) <sup>c</sup>	206	13,57 [8,34; N.A.] 84 (40,8)	205	7,33 [5,45; N.A.] 93 (45,4)	0,70 [0,52; 0,94]	0,018
a: Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn b: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn c: ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 100 Tage nach dem Ende der Studienmedikation d: ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 30 Tage nach dem Ende der Studienmedikation BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PD-L1: programmed death ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Für die Endpunkte SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin.

### Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat in den nachgereichten Unterlagen keine Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen vorgelegt. Die Ergebnisse der bereinigten und der unbereinigten Auswertung sind einerseits nicht ähnlich genug, um die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der unbereinigten Auswertung auf die bereinigten Auswertungen zu übertragen. Andererseits lassen sich aus den Subgruppenanalysen der unbereinigten Auswertungen aber keine Hinweise auf relevante Effektmodifikationen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen identifizieren [3]. Dies betrifft auch das Merkmal Geschlecht, für das ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben identifiziert wurde. In der vorliegenden Situation wird daher

davon ausgegangen, dass die bereinigten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen für die Gesamtpopulation herangezogen werden können.

### **2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)**

#### **2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den nachgereichten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens für die Nebenwirkungen eingeschätzt (siehe Tabelle 3). Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme zudem die genaue Obergrenze des Konfidenzintervalls für das Gesamtüberleben für die Subgruppe der Frauen nachgeliefert (Datenschnitt: 24.06.2014). Diese war in der Dossierbewertung mit 0,95 angegeben und lag damit genau auf der Grenze für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Der nachgelieferte Wert (KI<sub>0</sub>: 0,9469) unterschreitet aber die Grenze von 0,95. Dies wurde für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Addendum ebenfalls berücksichtigt.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor, Nivolumab vs. Dacarbazin

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nivolumab vs. Dacarbazin Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 24.06.2014)		
Geschlecht		
Männer	Median: N. A. vs. 9,92 Monate HR: 0,34 [0,22; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>0</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Frauen	Median: N. A. vs. 12,39 Monate HR: 0,56 [0,33; 0,9469] p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Siehe Dossierbewertung	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	Median: N.A. vs. 11,96 Monate HR: 0,72 [0,52; 0,99] p: 0,042 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Therapieabbruch wegen UE	Median: N.A. vs. N.A. Monate HR: 0,43 [0,20; 0,91] p: 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4)	Median: 13,57 vs. 7,33 Monate HR: 0,70 [0,52; 0,94] p: 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>)</p> <p>BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B);  BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;  EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>0</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Mortalität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Geschlecht (Männer) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Geschlecht (Frauen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Nebenwirkungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Therapieabbruch wegen UE Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>	
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte. Da sich durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für Männer und Frauen.

#### Zusatznutzen für die Männer

Für die Männer gibt es für das Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: gering) für die Gesamtpopulation. Für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weiterhin keine verwertbaren Daten vor. Da die nachgereichten Unterlagen nun eine Abwägung von Nutzen und Schaden ermöglichen und für die Nebenwirkungen ein geringerer Schaden vorliegt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens – anders als in der Dossierbewertung – nicht herabgestuft, sondern auf „erheblich“ belassen.

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

### Zusatznutzen für die Frauen

Für die Frauen gibt es für das Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei den Nebenwirkungen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: gering). Für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weiterhin keine verwertbaren Daten vor. Da die nachgereichten Unterlagen nun eine Abwägung von Nutzen und Schaden ermöglichen, für die Nebenwirkungen ein geringerer Schaden vorliegt und die obere Grenze des Konfidenzintervalls für das Gesamtüberleben  $< 0,95$  ist (gemäß der Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme [2]), wird das Ausmaß des Zusatznutzens im Vergleich zur Dossierbewertung höher – und zwar mit „beträchtlich“ – bewertet.

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

### Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin für therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor dar.

Tabelle 5: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des
2	nicht vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist	<b>Dacarbazin</b> oder Ipilimumab <sup>b</sup>	Männer	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert. b: Der pU hat zusätzlich die Fragestellung zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab bearbeitet und in Modul 4 A und in seiner schriftlichen Stellungnahme ergänzend dargestellt. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus				



### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. 13.10.2015 [Zugriff: 27.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 331). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-27\\_Nivolumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 331: Nivolumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27. 2015: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 10.07.2015 [Zugriff: 27.11.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-890/2015-07-10\\_Modul4A\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-890/2015-07-10_Modul4A_Nivolumab.pdf).
4. Brookmeyer R, Crowley JA. A confidence interval for the median survival time. Biometrics 1982; 38(1): 29-41.

## Anhang A – Ergänzende Darstellung des Gesamtüberlebens in der Studie CA209-066 (Fragestellung 2)

Tabelle 6: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Datenschnitt vom 15.07.2015 ohne Zensierung von Therapiewechslern) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Dacarbazin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Dacarbazin		Nivolumab vs. Dacarbazin	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>CA209-066</b>						
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben	210	N. A. [23,13; N. A.] 80 (38,1)	208	11,17 [9,56; 12,98] 139 (66,8)	0,43 [0,33; 0,57]	< 0,001
a: Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley [4]) berechnet b: Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn c: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N. A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PD-L1: programmed death ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

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

Die ergänzende Darstellung bezieht sich auf den Vergleich von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Hierfür hat der pU in seiner schriftlichen Stellungnahme eine bereinigte Auswertung zu den Endpunkten der Nebenwirkungen (Nachbeobachtungszeit 100 Tage) vorgelegt. Allerdings liegen weiterhin keine verwertbaren Auswertungen zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor. Daher ist weiterhin keine Abwägung der positiven und negativen Effekte möglich.

### **B.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

#### **B.1.1 Verzerrungspotenzial**

Aufgrund der nachgereichten Unterlagen liegen nun verwertbare Ergebnisse zu den SUE, Therapieabbruch wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grade 3, 4) vor. Für diese Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da sich die Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen deutlich unterscheidet [1] und damit möglicherweise informative Zensierung einhergeht.

#### **B.1.2 Ergebnisse**

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab zusammen. Diese bestehen aus den bereinigten Auswertungen zu den Nebenwirkungen. Für die anderen Endpunkte liegen weder in Modul 4 A verwertbare Daten vor [1] noch hat der pU zusätzliche Auswertungen in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegt [2].

Tabelle 7: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich, therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie	Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab vs. Ipilimumab	
Endpunktkategorie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Endpunkt		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		
CA209-067						
Mortalität						
Gesamtüberleben			keine Daten verfügbar			
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)			keine verwertbaren Daten			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten			
gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30			keine verwertbaren Daten			
Nebenwirkungen						
UE <sup>c</sup>	215	0,39 [0,26; 0,49] 212 (98,6)	215	0,36 [0,30; 0,46] 213 (99,1)	–	
SUE <sup>c</sup>	215	N.A. [14,23; N.A.] 74 (34,4)	215	5,95 [4,50; 12,65] 111 (51,6)	0,53 [0,39; 0,71]	< 0,001
Therapieabbruch wegen UE <sup>c</sup>	215	N.A. [N.A.; N.A.] 24 (11,2)	215	N.A. [N.A.; N.A.] 38 (17,7)	0,55 [0,33; 0,91]	0,020
schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) <sup>c</sup>	215	13,04 [7,49; N.A.] 100 (46,5)	215	4,30 [2,79; 6,18] 128 (59,5)	0,62 [0,48; 0,81]	< 0,001
a: Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn						
b: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn						
c: ohne Ereignisse aufgrund einer Progression der Grunderkrankung; Nachbeobachtung 100 Tage nach dem Ende der Studienmedikation						
BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PD-L1: programmed death ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus						

## Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab.

**Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Der pU hat in seinen nachgereichten Analysen keine Subgruppenanalysen zu den bereinigten UE vorgelegt. Da sich die Ergebnisse der nachgereichten bereinigten Überlebenszeitanalysen mit einer Nachbeobachtung von 100 Tagen von den in Modul 4 A des Dossiers [3] vorgelegten unbereinigten Überlebenszeitanalysen mit einer Nachbeobachtung von 30 Tagen kaum unterscheiden, wurden die Subgruppenanalysen auf Basis der unbereinigten Analysen mit einer Nachbeobachtung von 30 Tagen aus Modul 4 A hilfsweise bei der Untersuchung von Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren berücksichtigt.

Von den in der Nutzenbewertung eingeschlossenen potenziellen Effektmodifikatoren zeigte sich für das Geschlecht ein Beleg ( $p < 0,05$ ) für eine Interaktion bei den SUE und jeweils ein Hinweis für eine Interaktion ( $0,05 \leq p < 0,20$ ) beim Therapieabbruch wegen UE und bei den schweren UE (CTCAE-Grade 3, 4) (siehe Tabelle 8). Dabei zeigte sich ein geringerer Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab ausschließlich für Männer, während der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für Frauen bei keinem der 3 Endpunkte zu den Nebenwirkungen statistisch signifikant war.

Tabelle 8: Subgruppen (unbereinigte UE, 30 Tage Nachbeobachtung): RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor: Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab vs. Ipilimumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie CA209-067</b>						
SUE						
Geschlecht						
Männer	139	15,54 [14,23; N.A.] 48 (34,5)	142	4,24 [2,92; 5,75] 83 (58,5)	0,40 [0,28; 0,58]	< 0,001
Frauen	76	11,99 [6,70; N.A.] 30 (39,5)	73	N.A. [3,32; N.A.] 31 (42,5)	0,85 [0,52; 1,41]	0,532
					Interaktion:	0,019 <sup>c</sup>
Therapieabbruch wegen UE						
Geschlecht						
Männer	139	N.A. [N.A.; N.A.] 16 (11,5)	142	N.A. [N.A.; N.A.] 32 (22,5)	0,42 [0,23; 0,77]	0,004
Frauen	76	N.A. [13,37; N.A.] 13 (17,1)	73	N.A. [N.A.; N.A.] 13 (17,8)	0,84 [0,39; 1,82]	0,665
					Interaktion:	0,110 <sup>c</sup>
schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4)						
Geschlecht						
Männer	139	13,08 [7,52; N.A.] 63 (45,3)	142	2,99 [2,00; 5,09] 90 (63,4)	0,49 [0,35; 0,68]	< 0,001
Frauen	76	8,77 [4,76; N.A.] 35 (46,1)	73	5,16 [2,86; N.A.] 37 (50,7)	0,84 [0,53; 1,34]	0,466
					Interaktion:	0,063 <sup>c</sup>
a: unstratifiziertes Cox-Modell b: nicht stratifizierter Log-Rank-Test; Ausnahmen werden angegeben c: aus Cox-Modell mit Interaktionsterm Behandlungsgruppe*Subgruppenmerkmal BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); BRAF-V600-wt: BRAF-V600-wildtyp; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

### **B.1.3 Schlussfolgerungen**

Die vom pU in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Auswertungen der Nebenwirkungen zeigen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab bei SUE, Therapieabbruch wegen UE und schweren UE (CTCAE-Grade 3, 4). Auf Basis der im Dossier vorgelegten unbereinigten Subgruppenanalysen findet sich der geringere Schaden jedoch nur für Männer, während für Frauen kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden für diese Endpunkte vorliegt. Da weiterhin keine Ergebnisse für die Nutzenseite vorliegen, kann keine Abwägung von positiven und negativen Effekten vorgenommen werden.