

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 D

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms
nach Vortherapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis mit sonstigen Tabellen	9
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	28
4.2.1 Fragestellung	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität.....	80
4.3.1.3.1.2 Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS	93

4.3.1.3.1.3	Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D.....	102
4.3.1.3.1.4	Endpunkte Verträglichkeit.....	114
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	124
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	130
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS	136
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D.....	140
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse für Endpunkte Verträglichkeit.....	148
4.3.1.3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen	184
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	186
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	191
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	191
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	191
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	191
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	196
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	198
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche	199
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	200
4.3.2.1.3	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	200
4.3.2.1.4	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	200
4.3.2.1.4.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	200
4.3.2.1.4.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	203
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	203
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	203
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	204
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	205
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	205
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	206
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	206
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	206
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	207
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	207
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	207
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	208
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	208
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	208
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	208
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	210
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	219

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	219
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	219
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	219
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	220
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	220
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	221
4.7	Referenzliste.....	222
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		226
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		233
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		238
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		239
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		253
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		263

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-9: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika.....	78
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	81
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-025	82
Tabelle 4-14: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-025	82
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-025	85
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-025	86
Tabelle 4-17: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-025 ..	87
Tabelle 4-18: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarztbestätigtes progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-025.....	88
Tabelle 4-19: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarztbestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-025	90
Tabelle 4-20: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarztbestätigtes bestes Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-025	91
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS	93
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, FKSI-DRS) in CA209-025	94

Tabelle 4-23: Rücklaufquote des FKSI-DRS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-025	94
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS aus CA209-025 – Zeit bis zur Verschlechterung.....	96
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS) aus CA209-025 (MMRM).....	98
Tabelle 4-26: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D	102
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D in CA209-025	103
Tabelle 4-28: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-025	104
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D aus CA209-025 – Zeit bis zur Verschlechterung	106
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D aus CA209-025 (MMRM).....	110
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)	114
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-025.....	116
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	118
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	119
Tabelle 4-35: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW	121
Tabelle 4-36: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des irUE	123
Tabelle 4-37: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-025)	124
Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit	127
Tabelle 4-39: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-025	130
Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-025 ..	132
Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Summenwert gemäß FKSI-DRS, Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-025	136
Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Summenwert gemäß FKSI-DRS, Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-025	138

Tabelle 4-43: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Index-Wert (utility score) gemäß EQ-5D aus CA209-025 – Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	140
Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse für Subgruppenanalysen für Endpunkt Index-Wert (utility score) gemäß EQ-5D aus CA209-025 – Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	142
Tabelle 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt VAS gemäß EQ-5D, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus CA209-025	144
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt VAS gemäß EQ-5D, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus CA209-205.....	146
Tabelle 4-47: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	148
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	150
Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE Grad 3-4 (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	153
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE Grad 3-4 (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	155
Tabelle 4-51: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	157
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-205 - Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	159
Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus CA209-025 – Zeit bis zum Auftreten des Therapieabbruchs aufgrund von UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	162
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus CA209-025 – Zeit bis zum Auftreten des Therapieabbruchs aufgrund von UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	164
Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche UE aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	166
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche UE aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	168

Tabelle 4-57: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	172
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE Grad 3-4 aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)	174
Tabelle 4-59: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	176
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	178
Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	180
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).....	182
Tabelle 4-63: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-64: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden	195
Tabelle 4-65: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche	198
Tabelle 4-66: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	199
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	200
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	201
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	201
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	202
Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	202
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	204
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	205
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	205
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	207

Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-025	212
Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	219
4-78: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials	227
4-79: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews.....	227
4-80: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase	228
4-81: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.....	229
4-82: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials	230
4-83: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews	230
4-84: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Embase	231
4-85: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE.....	232
4-86: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	233
4-87: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP	233
4-88: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	234
4-89: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund.....	234
4-90: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov	235
4-91: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP	235
4-92: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR	235
4-93: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund	236
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-025	253
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-025.....	264

Tabellenverzeichnis mit sonstigen Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung für Patientenpopulation D1	17
Tabelle 4-B: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung für Patientenpopulation D2	18
Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-025	25
Tabelle 4-D: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 4-E: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung für Patientenpopulation D1	31
Tabelle 4-F: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung für Patientenpopulation D2	32
Tabelle 4-G: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Fragestellung D1 ...	53

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-025	86
Abbildung 3: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve	89
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	92
Abbildung 5: Zeit bis zur Verschlechterung gemäß FKSI-DRS aus CA209-025.....	97
Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Summenwertes der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS aus CA209-025.....	101
Abbildung 7: Zeit bis zur Verschlechterung gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility index) aus CA209-025	108
Abbildung 8: Zeit bis zur Verschlechterung gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-025	109
Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse 1: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Wertes aus CA209-025	112
Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-025	113
Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich.....	197
Abbildung 12: Flow-Chart der Patienten in der Studie CA209-025	262

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
ARR	Absolute Risikoreduktion
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CINAHL	The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CMH-Test	Cochran–Mantel–Haenszel Test
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CrCl	glomeruläre Filtrationsrate (Creatinine Clearance Rate)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CYP3A4	Cytochrom P ₄₅₀ 3A4
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
d.h.	das heißt
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response)
DOT	Dauer der Behandlung (Duration of Treatment)
EAU	European Association of Urology
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EP	Endpunkt
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire Five
EU-CTR	The European Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FFPE	Formalin Fixed-Paraffin Embedded
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-BA-VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HIV	Human Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus infection)
HR	Hazard Ratio
HRU	Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen (Resource Utilization)
i.d.R.	in der Regel
i.v.	intravenös
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN- α	Interferon- α
IL-2	Interleukin-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irSUE	Immunvermittelten schwere unerwünschten Ereignisse
irUE	Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Index
LS-Means	<i>least square means</i>
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)

Abkürzung	Bedeutung
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
MW	Mittelwert
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NW	Arzneimittelnebenwirkung(en)
OR	Odds ratio
ORR	objektive Ansprechrates (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	per os
PD-1	Programmed Death-1
PD-L	Programmed Death-Ligand
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PgP	P-glycoprotein
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcomes
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Cancer)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
RRR	Reversiertes relatives Risiko (umgedrehte Effektrichtung)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)

Abkürzung	Bedeutung
SMD	Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Single-Nukleotid-Polymorphismen)
s.o.	siehe oben
STE	Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwere unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitoren
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
v.a.	vor allem
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WOCP	Woman Of Childbearing Potential
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht in Monotherapie (B-MS 2016) nach Vortherapie gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien?

Der medizinische Nutzen bzw. medizinische Zusatznutzen von Nivolumab wird dabei gemäß der vom G-BA definierten Teilpopulationen und zugehörigen Vergleichstherapien (siehe Modul 3.1) in zwei Fragestellungen untersucht:

D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus

D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, nach Vortherapie mit Temezirolimus, Vergleichstherapie: Sunitinib

Unter einer antiangiogenetischen Therapie wird die Behandlung mit Inhibitoren des Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)-Signalwegs verstanden (Kubota 2012; Wu et al. 2008), wozu Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) und VEGF-bindende monoklonale Antikörper zählen (Motzer et al. 2015b). Diese Operationalisierung wird ergänzt zur eindeutigen Abgrenzung der Teilpopulationen D1 und D2.

Datenquellen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (Randomized Controlled Trial (RCT)), Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-A: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung für Patientenpopulation D1

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie
Intervention	E2	Nivolumab (3 mg/kg q2w), i.v. verabreicht
Vergleichstherapie	E3	Everolimus in zugelassener Dosierung
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: Mortalität (Gesamtüberleben) Morbidität (Symptome gemäß FKSI-DRS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit
Studientyp	E5	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Kinder und Jugendliche < 18 Jahre Patienten mit nicht fortgeschrittenem (d.h. resezierbarem und/oder nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom Patienten mit einer nicht antiangiogenetischen Vortherapie
Intervention	A2	Nivolumab in einer nicht zugelassenen Dosierung
Vergleichstherapie	A3	Everolimus in einer nicht zugelassenen Dosierung
Endpunkte	A4	Keine Punkt- und Streumaße verfügbar für Endpunkte gemäß E4
Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	Keine Einschränkung
Sprache	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Datenquelle	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; i.v. = intravenös; mTOR = mammalian Target Of Rapamycin; RCT = Randomized Controlled Trial; q2w = alle zwei Wochen		

Tabelle 4-B: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung für Patientenpopulation D2

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temsirolimus
Intervention	E2	a) Nivolumab (3 mg/kg q2w), i.v. verabreicht b) Sunitinib in zugelassener Dosierung
Vergleichstherapie	E3	a) Sunitinib in zugelassener Dosierung oder geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich b) geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: Mortalität (Gesamtüberleben) Morbidität (Symptome gemäß FKSI-DRS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit
Studientyp	E5	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Kinder und Jugendliche < 18 Jahre Patienten mit nicht fortgeschrittenem (d.h. resezierbarem und/oder nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom Keine Vortherapie mit Temsirolimus
Intervention	A2	a) Nivolumab in einer nicht zugelassenen Dosierung b) Sunitinib in einer nicht zugelassenen Dosierung
Vergleichstherapie	A3	a) Sunitinib in einer nicht zugelassenen Dosierung oder kein geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich b) Kein geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich
Endpunkte	A4	Keine Punkt- und Streumaße verfügbar für Endpunkte gemäß E4
Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	Keine Einschränkung
Sprache	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Datenquelle	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; i.v. = intravenös; mTOR = mammalian Target Of Rapamycin; RCT = Randomized Controlled Trial; q2w = alle zwei Wochen		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen (IQWiG 2015a):

- *Hohe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- *Geringe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (IQWiG 2015a).

Wenn nur eine Studie für eine Fragestellung zur Verfügung stand, wurden für die Ableitung eines Nutzenbelegs besondere Anforderungen an diese Studie und ihre Ergebnisse analog zur European Medicines Agency (EMA) gestellt (EMA 2001). Die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer Studie wurde bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor durch den G-BA aufgrund der besonderen Güte (Design und Größe) der betreffenden Studie bestätigt (G-BA 2011). Die oben beschriebenen Aspekte werden von der EMA regelhaft auch bei der Bewertung von RCT in onkologischen Indikationen herangezogen, da oft nur eine Phase III-Zulassungsstudie für eine bestimmte Indikation vorliegt (EMA 2013b).

Bei der Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie wurden neben der Größe der betreffenden Studie folgende Aspekte berücksichtigt (EMA 2001):

- Interne Validität (keine Anzeichen potenzieller Verzerrung)
- Externe Validität (Studienpopulation entspricht den zu behandelnden Patienten)
- Klinische Relevanz (Effektgröße)
- Ausmaß statistischer Signifikanz (z. B. enge Konfidenzintervalle)
- Datenqualität
- Interne Konsistenz (gleichartige Effekte in allen vorab definierten Subgruppen bei allen wichtigen Endpunkten)

- Kein dominierender Zentrumseffekt (weder bei Probandenzahl noch bei Effektgröße)
- Plausibilität der überprüften Hypothese

Des Weiteren kann laut IQWiG aus nur einer Studie für einen Endpunkt ein Beleg dann für eine spezifische (Teil-)Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß ICH-Richtlinien (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) vorliegt, die auch sonst für einen Beleg geforderten Bedingungen erfüllt sind und darüber hinaus die Studie folgende besondere Anforderungen erfüllt (IQWiG 2015a):

- Multizentrische Studie mit mindestens 10 Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert.
- Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-)Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.
- Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d.h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber den jeweiligen ZVT wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie je nach Verfügbarkeit in den eingeschlossenen RCT herangezogen:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS)
 - FKSI-DRS-Summenwert
- **Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) – European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)
 - EQ-5D-Index-Wert (utility score)
 - EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)

- **Verträglichkeit**
 - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)
 - UE Grad 3-4
 - Schwerwiegendes UE (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE

Für die Fragestellung D1 liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (CA209-025). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte, die für diese Fragestellung untersucht wurden.

Für die Fragestellung D2 liegt keine Studie vor.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus

In der Studie CA209-025 wurde mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein erheblicher medizinischer Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus wurde nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 4-C werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Everolimus für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, basierend auf einem Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben, einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß FKSI-DRS, einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D, einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für UE Grad 3-4 und einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Therapieabbruch wegen UE ein. Für den Endpunkt jegliche UE ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für den Endpunkt schwerwiegende UE ist kein Zusatznutzen belegt.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gab es einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Hazard Ratio (HR) Nivolumab vs. Everolimus: 0,73 [95 %-

Konfidenzintervall (KI): 0,60; 0,89], $p = 0,0018$ (Hinweis). Dadurch wurde das Sterberisiko durch Nivolumab beträchtlich, und zwar um 27 %, gegenüber Everolimus gesenkt. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Nivolumab-Gruppe 25,00 Monate [95 %-KI: 21,75; N.A.] und war somit 5,45 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe (19,55 Monate [95 %-KI: 17,64; 23,06]). Die 1-Jahres-Überlebensrate bestätigt mit 76,0 % [95 %-KI: 71,5; 79,9] für Nivolumab, verglichen mit 66,7 % [95 %-KI: 61,8; 71,0] in der Everolimus-Gruppe, die Überlegenheit von Nivolumab (Tabelle 4-C). Die Daten der Zusatzanalysen Progressionsfreies Überleben (PFS) und Objektive Ansprechrates (ORR) unterstützen diese Ergebnisse. Diese Daten sind vor dem Hintergrund zu bewerten, dass bisher keine andere Prüfsubstanz in einer RCT in einer Phase III-Studie im vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom gegenüber einem aktiven Komparator einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte (siehe hierzu Abschnitt 3.2.2 von Modul 3).

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß FKSI-DRS

In der Analyse auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenwert des FKSI-DRS: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,64 [95 %-KI: 0,54; 0,76], $p < 0,001$. Dieser Wert ergibt eine beträchtliche Reduktion des Risikos der Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um 36 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus (Tabelle 4-C).

Für den FKSI-DRS-Summenwert zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse der Veränderung zu Studienbeginn über die Zeit (Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM)) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in LS-Means (*least square means*): 1,7 [95 %-KI: 1,2; 2,1], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: 0,56 [95 %-KI: 0,41; 0,72]. Auch für die Einzelkomponenten Gewicht, Energie, Fatigue und Kurzatmigkeit gemäß FKSI-DRS zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Gewicht: Differenz in LS-Means: -0,28 [95 %-KI: -0,36; -0,20], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: -0,52 [95 %-KI: -0,67; -0,37]; Energie: Differenz in LS-Means: -0,32 [95 %-KI: -0,43; -0,21], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: -0,43 [95% KI: -0,59; -0,28]; Fatigue: Differenz in LS-Means: -0,30 [95 %-KI: -0,41; -0,19], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz in Hedges'g: -0,41 [95% KI: -0,56; -0,26]; Kurzatmigkeit: Differenz in LS-Means: -0,28 [95 %-KI: -0,39; -0,18], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz in Hedges'g: -0,40 [95% KI: -0,55; -0,25]. Für die Endpunkte Schmerzen, Husten, Fieber und Hämaturie zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) jeweils ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Unterschied gemäß MMRM Hedges'g (IQWiG 2015a) zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in den LS-Means: Schmerzen: -0,14 [95 %-KI: -0,24; -0,03], $p = 0,011$, Husten: -0,23 [95 %-KI: -0,33; -0,13], $p < 0,001$, Fieber: -0,08 [95 %-KI: -0,12; -0,03], $p = 0,001$, Hämaturie: -0,03 [95 %-KI: -0,05; -0,00], $p = 0,045$. Einzig Knochenschmerz zeigte ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-25).

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des FKSI-DRS-Summenwertes dargestellt. Die Werte der Nivolumab-Gruppe lagen für den FKSI-DRS-Summenwert bereits in Woche 4 statistisch signifikant über denen der Everolimus-Gruppe. Nivolumab zeigt zudem ab Woche 20 eine statistisch signifikante Verbesserung des FKSI-DRS-Summenwertes im Vergleich zu Studienbeginn.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D

In der Analyse auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab für den Index-Wert des EQ-5D: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,67 [95 %-KI: 0,56; 0,81], $p < 0,001$. Dies stellt eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) um 33 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus dar. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe 3,7 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe. Für den Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) des EQ-5D zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,68 [95 %-KI: 0,57; 0,82], $p < 0,001$. Dies stellt eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) um 32 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus dar. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe 3 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe (Tabelle 4-C).

Für den Endpunkt VAS zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) ein klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in LS-Means: VAS: 5,7 [95 %-KI: 3,8; 7,7], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: 0,44 [95 %-KI: 0,28; 0,59]. Für die Endpunkte Beweglichkeit/Mobilität, Alltägliche Tätigkeiten, Angst/Niedergeschlagenheit und EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse jeweils ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in den LS-Means: Index-Wert: 0,044 [95 %-KI: 0,020; 0,068], $p < 0,001$, Beweglichkeit/Mobilität: -0,08 [95 %-KI: -0,12; -0,03], $p = 0,001$, Alltägliche Tätigkeiten -0,11 [95 %-KI: -0,16; -0,05], $p < 0,001$, Angst/Niedergeschlagenheit: -0,05 [95 %-KI: -0,10; -0,00], $p = 0,031$. Die Endpunkte Selbstversorgung und Schmerz/körperliche Beschwerden wiesen keine statistische Signifikanz auf (Tabelle 4-30).

In zwei weiteren Sensitivitätsanalysen wurde der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Wertes und des EQ-5D-VAS dargestellt. Der EQ-5D-Index-Wert zeigte eine kontinuierliche Verbesserung in der Nivolumab-Gruppe über den Zeitverlauf, und im Vergleich zu Everolimus an vielen Zeitpunkten mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Der Wert des EQ-5D-VAS zeigte bereits ab Woche 4 einen deutlichen Vorteil der Nivolumab-Gruppe gegenüber der Everolimus-Gruppe. Während in der Nivolumab-Gruppe eine kontinuierliche Verbesserung über den Zeitverlauf auftrat, blieben die Werte der Everolimus-Gruppe bis auf kleine Ausreißer konstant im negativen Bereich.

Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für UE Grad 3-4, Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Therapieabbruch wegen UE, Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für jegliche UE. Zusatznutzen für den Endpunkt schwerwiegende UE nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE gab es durchweg eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Everolimus-Gruppe: Jegliches UE: 0,80 [95 %-KI: 0,69; 0,93], $p = 0,0012$, UE Grad 3-4: 0,63 [95 %-KI: 0,52; 0,75], $p < 0,0001$, Therapieabbruch wegen UE: 0,63 [95 %-KI: 0,45; 0,87], $p = 0,0056$. Nivolumab senkte damit das Risiko für das Auftreten eines jeglichen UE um 20 %, für das Auftreten von UE Grad 3-4 sogar um 37 % und für Therapieabbruch wegen UE um 37 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,09 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe: Nivolumab vs. Everolimus für UE Grad 3-4: 6,74 vs. 3,65 Monate. Der Endpunkt schwerwiegende UE wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Everolimus-Gruppe auf (Tabelle 4-C).

Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung gab es ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Everolimus-Gruppe: Jegliches UE: 0,80 [95 %-KI: 0,69; 0,92], $p = 0,0011$, UE Grad 3-4: 0,64 [95 %-KI: 0,53; 0,76], $p < 0,0001$, Therapieabbruch wegen UE: 0,51 [95 %-KI: 0,36; 0,74], $p = 0,0002$. Nivolumab senkte damit das Risiko für das Auftreten eines jeglichen UE um 20 %, für das Auftreten von UE Grad 3-4 um 36 % und für Therapieabbruch wegen UE um 49 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,25 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe: Nivolumab vs. Everolimus für UE Grad 3-4: 6,93 vs. 3,68 Monate. Der Endpunkt schwerwiegende UE wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Everolimus-Gruppe auf (Tabelle 4-C). Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse 2 die Ergebnisse der Hauptanalyse 1, so dass nicht von einer Beeinflussung durch die Erfassung von Progressen der Grunderkrankung auf das Ergebnis ausgegangen werden kann.

Diese Ergebnisse werden durch die Zusatzanalyse 1 (Nebenwirkungen (NW)) und Zusatzanalyse 2 (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE)) bestätigt. Für die Endpunkte jegliche NW, NW Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen NW ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab (HR und p-Werte siehe Tabelle 4-35). Die Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines irUE, obwohl aufgrund des Wirkmechanismus nur für Nivolumab zu erwarten, zeigten für jegliche irUE sogar einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab gegenüber Everolimus. Für alle anderen irUE-Endpunkte zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-025

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Everolimus Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
<i>Gesamtüberleben- Hauptanalyse</i>		
Gesamtüberleben	HR = 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,0018 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 25,00 vs. 19,55 1-Jahres-Überlebensraten: 76,0 % vs. 66,7 % Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer FKSI-DRS (Morbidität)		
Summenwert	Zeit bis zur Verschlechterung HR = 0,64 [0,54; 0,76], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D (Lebensqualität)		
Index-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR = 0,67 [0,56; 0,81], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Visueller Analogskalenwert (VAS)	Zeit bis zur Verschlechterung HR = 0,68 [0,57; 0,82], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung der Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)</i>		
Jegliches UE	HR = 0,80 [0,69; 0,93], p = 0,0012 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
UE Grad 3-4	HR = 0,63 [0,52; 0,75], p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,96 [0,78; 1,19], p = 0,7191	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,63 [0,45; 0,87], p = 0,0056 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<i>Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)</i>		
Jegliches UE	HR = 0,80 [0,69; 0,92], p = 0,0011 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
UE Grad 3-4	HR = 0,64 [0,53; 0,76], p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,91 [0,74; 1,12], p = 0,3827	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Everolimus Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,51 [0,36; 0,74], p = 0,0002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR = Hazard Ratio; irUE = immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; NW = Nebenwirkungen; RCT = Randomized Controlled Trial; SMD = Standardisierte mittlere Differenzen; SUE = Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse, VAS = Visuelle Analogskala		

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten bei allen oben genannten Endpunkten nur vereinzelt Hinweise/Belege auf Effektmodifikation. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Daneben gab es einige Zufallsbefunde, die nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunktkategorien eine Interaktion zeigten. Auch gibt es hier keine medizinische Rationale für von der Gesamtpopulation abweichende Ergebnisse für einzelne Subgruppen von Patienten.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse konsistent zur Gesamtpopulation, so dass der Zusatznutzen von den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet wird.

D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine Vortherapie mit Temsirolimus erhalten haben, Vergleichstherapie: Sunitinib

Die Wahl der weltweiten Standardtherapie Everolimus für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom als Komparator in der Studie CA209-025 begründet den Ausschluss von Patienten, welche mit einem mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)-Inhibitor vorbehandelt wurden. Die Wirksamkeit von Nivolumab in der mit Temsirolimus vorbehandelten Population wird jedoch durch weitere publizierte Studien (CA209-010, CA209-009 und CA209-003) belegt (Choueiri et al. 2015; Motzer et al. 2015a; Topalian et al. 2012). In diesen nicht-kontrollierten Dosisfindungsstudien erhielten n = 64 (CA209-010), n = 15 (CA209-009) und n = 7 (CA209-003) Teilnehmer mindestens einen mTOR-Inhibitor in einer der vorhergehenden Therapielinien (B-MS 2013a, 2013b, 2015b).

Zudem kommt auch die EMA im Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Rapporteurs Joint Assessment Report zum Schluss, dass keine Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von Nivolumab bei nicht antiangiogenetischen Vortherapien vorliegen (EMA 2016b). Eine Zulassungseinschränkung wird aus diesem Grund diesbezüglich nicht vorgenommen.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass der erhebliche Vorteil in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten gegenüber jeder der für die Teilpopulation der Vorbehandelten in Frage kommenden ZVT auch bei Temsirolimus vorbehandelten Patienten erhalten bleibt. Da die Ergebnisse jedoch ein hohes

Verzerrungspotential bergen, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von mit Temezirolimus vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, basierend auf einem Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben, einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß FKSI-DRS, einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D, einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für UE Grad 3-4 und einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Therapieabbruch wegen UE ein. Für den Endpunkt jegliche UE ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für den Endpunkt schwerwiegende UE ist kein Zusatznutzen belegt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine Vortherapie mit Temezirolimus erhalten haben, Vergleichstherapie: Sunitinib

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von mit Temezirolimus vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom.

Tabelle 4-D: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus	Erheblich* (Wahrscheinlichkeit: Beleg)
D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine Vortherapie mit Temezirolimus erhalten haben, Vergleichstherapie: Sunitinib	Nicht quantifizierbar* (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
* Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.	

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nivolumab ist in Deutschland indiziert als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie (B-MS 2016). In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht in Monotherapie (B-MS 2016) nach Vortherapie gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien?

Population, Intervention, Vergleichstherapien und Studientyp

Der medizinische Nutzen bzw. medizinische Zusatznutzen von Nivolumab wird dabei gemäß der vom G-BA definierten Teilpopulationen und zugehörigen Vergleichstherapien (siehe Modul 3.1) in zwei Fragestellungen untersucht:

D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus

D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, nach Vortherapie mit Temezolimus, Vergleichstherapie: Sunitinib

Unter einer antiangiogenetischen Therapie wird die Behandlung mit Inhibitoren des VEGF-Signalwegs verstanden (Kubota 2012; Wu et al. 2008), wozu Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und VEGF-bindende monoklonale Antikörper zählen (Motzer et al. 2015b). Diese Operationalisierung wird ergänzt zur eindeutigen Abgrenzung der Teilpopulationen D1 und D2.

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-E und Tabelle 4-F.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag (IQWiG 2015a).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivolumab (B-MS 2016) erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom gemäß der jeweiligen Fragestellung:

D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie (Tabelle 4-E)

D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, nach Vortherapie mit Temsirolimus (Tabelle 4-F)

Intervention

Gemäß Zulassung von Nivolumab (B-MS 2016) wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention eine intravenöse Infusion von 3 mg pro kg Körpergewicht alle zwei Wochen bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität untersuchen. Für einen möglichen indirekten Vergleich für die Fragestellung D2 kommen auch Studien in Betracht, die Sunitinib in zugelassener Dosierung betrachten (Tabelle 4-F).

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT (G-BA 2015b) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1. von Modul 3 wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) definiert:

D1: Everolimus in der zugelassenen Dosierung (Novartis Pharma 2015) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine antiangiogenetische Vortherapie erhalten haben (Tabelle 4-E)

D2: Sunitinib in der zugelassenen Dosierung (Pfizer Pharma GmbH 2015) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine Vortherapie mit Temsirolimus erhalten haben (Tabelle 4-F)

Für einen möglichen indirekten Vergleich für die Fragestellung D2 kommen auch Studien in Betracht, die einen geeigneten Brückenkompator für den Vergleich mit Sunitinib in zugelassener Dosierung betrachten (Tabelle 4-F).

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien hinsichtlich Intervention oder Vergleichstherapie verletzt, wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Endpunkte

Das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2) in den folgenden Kategorien gegeben war:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität (Symptome gemäß FKSI-DRS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

Es wurden ausschließlich RCTs (Evidenzstufe 1b) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Tabelle 4-E: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung für Patientenpopulation D1

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie
Intervention	E2	Nivolumab (3 mg/kg q2w), i.v. verabreicht
Vergleichstherapie	E3	Everolimus in zugelassener Dosierung
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: Mortalität (Gesamtüberleben) Morbidität (Symptome gemäß FKSI-DRS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit
Studientyp	E5	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Kinder und Jugendliche < 18 Jahre Patienten mit nicht fortgeschrittenem (d.h. resezierbarem und/oder nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom Patienten mit einer nicht antiangiogenetischen Vortherapie
Intervention	A2	Nivolumab in einer nicht zugelassenen Dosierung
Vergleichstherapie	A3	Everolimus in einer nicht zugelassenen Dosierung
Endpunkte	A4	Keine Punkt- und Streumaße verfügbar für Endpunkte gemäß E4
Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	Keine Einschränkung
Sprache	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

Datenquelle	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; i.v. = intravenös; RCT = Randomized Controlled Trial; q2w = alle zwei Wochen		

Tabelle 4-F: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung für Patientenpopulation D2

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Temezirolimus
Intervention	E2	a) Nivolumab (3 mg/kg q2w), i.v. verabreicht b) Sunitinib in zugelassener Dosierung
Vergleichstherapie	E3	a) Sunitinib in zugelassener Dosierung oder geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich b) geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: Mortalität (Gesamtüberleben) Morbidität (Symptome gemäß FKSI-DRS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit
Studientyp	E5	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Kinder und Jugendliche < 18 Jahre Patienten mit nicht fortgeschrittenem (d.h. resezierbarem und/oder nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom) Keine Vortherapie mit Temezirolimus
Intervention	A2	a) Nivolumab in einer nicht zugelassenen Dosierung b) Sunitinib in einer nicht zugelassenen Dosierung
Vergleichstherapie	A3	a) Sunitinib in einer nicht zugelassenen Dosierung oder kein geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich b) Kein geeigneter Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich
Endpunkte	A4	Keine Punkt- und Streumaße verfügbar für Endpunkte gemäß E4
Studientyp	A5	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien, Fallbericht, Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen, Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A6	Keine Einschränkung
Sprache	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

Datenquelle	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts, Poster
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; i.v. = intravenös; RCT = Randomized Controlled Trial; q2w = alle zwei Wochen		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 10.03.2016 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken (jeweils über die Suchoberfläche Ovid) durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung und ggf. Studientyp gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet (Wong et al. 2006). Für die Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum wurde verzichtet.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere

Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 10.03.2016 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-E, Tabelle 4-F). Die in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprach den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß oben stehende Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) wurden zunächst für die Bewertung auf Studienebene (A) Informationen bewertet zu

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- Ergebnigesteuerter Berichterstattung,
- Sonstigen Aspekten

und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Falls bereits die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (A) als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“

bewertet. Ansonsten wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips,
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- Sonstige Aspekte.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (IQWiG 2015a):

- *Hohe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- *Geringe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (IQWiG 2015a).

Wenn nur eine Studie für eine Fragestellung zur Verfügung stand, wurden für die Ableitung eines Nutzenbelegs besondere Anforderungen an diese Studie und ihre Ergebnisse analog zur European Medicines Agency gestellt (EMA 2001). Die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer Studie wurde bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor durch den G-BA aufgrund der besonderen Güte (Design und Größe) der betreffenden Studie bestätigt (G-BA 2011). Die oben beschriebenen Aspekte werden von der EMA regelhaft auch bei der Bewertung von RCT in onkologischen Indikationen herangezogen, da oft nur eine Phase III-Zulassungsstudie für eine bestimmte Indikation vorliegt (EMA 2013b).

Bei der Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie wurden neben der Größe der betreffenden Studie folgende Aspekte berücksichtigt (EMA 2001):

- Interne Validität (keine Anzeichen potenzieller Verzerrung)

- Externe Validität (Studienpopulation entspricht den zu behandelnden Patienten)
- Klinische Relevanz (Effektgröße)
- Ausmaß statistischer Signifikanz (z. B. enge Konfidenzintervalle)
- Datenqualität
- Interne Konsistenz (gleichartige Effekte in allen vorab definierten Subgruppen bei allen wichtigen Endpunkten)
- Kein dominierender Zentrumseffekt (weder bei Probandenzahl noch bei Effektgröße)
- Plausibilität der überprüften Hypothese

Des Weiteren kann laut IQWiG aus nur einer Studie für einen Endpunkt ein Beleg dann für eine spezifische (Teil-)Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß ICH (International Conference on Harmonisation)-Richtlinien vorliegt, die auch sonst für einen Beleg geforderten Bedingungen erfüllt sind und darüber hinaus die Studie folgende besondere Anforderungen erfüllt (IQWiG 2015a):

- Multizentrische Studie mit mindestens 10 Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert.
- Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-)Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.
- Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d.h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT in Abschnitt 4.3.1.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart. Daher wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

Das Ziel der Studie, das Studiendesign, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien) wurden anhand der Items 2b – 6 beschrieben.

Die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Durchführung der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen (*allocation concealment*), die Verblindung von Patienten und Behandlern sowie die adäquate Anwendung der statistischen Analysemethoden zur Bewertung der Zielkriterien und ggf. zur Durchführung von Subgruppenanalysen wurden anhand der Items 7 – 12 beschrieben.

Bei der Bewertung im Hinblick auf die dargestellten Ergebnisse wird – entsprechend den Vorgaben des CONSORT-Statements – v. a. der Patientenfluss berücksichtigt, d. h. Zahl der tatsächlich eingeschlossenen und randomisierten Patienten, der tatsächlich behandelten Patienten sowie der Zahl der Patienten, die in die Analyse gingen. Studienabbrüche und ggf. Therapiewechsel sind präzise beschrieben. Angaben zum Zeitraum der Durchführung der Studie und ggf. der Nachbeobachtung sind ebenso präzise beschrieben wie die Tatsache, ob die Studie planmäßig beendet wurde bzw. warum eine vorzeitige Beendigung erfolgte. Zur Beschreibung dieser Aspekte wurden die Items 13 und 14 herangezogen.

Außerdem wird der Patientenfluss in der jeweiligen Studie anhand eines Flow-Chart aus dem CONSORT dargestellt (Anhang 4-E).

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die in den relevanten Studien behandelten Patienten umfassen erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie. Es wurden Patienten berücksichtigt, die eine antiangiogenetische Vortherapie erhalten haben (D1) und Patienten, die eine Vortherapie mit Temezirolimus erhalten haben (D2).

Verschiedene Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften können, neben prognostisch relevanten Faktoren (siehe auch Modul 3 D, Abschnitt 3.2.1), die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflussen. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben könnten, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in der relevanten Studie beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Karnofsky Performance Index
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score zu Studienbeginn
- Heng-Kriterien
- Raucher

- Gewicht
- Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Status
- Zeit seit erster Diagnose
- Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung
- Patienten mit mindestens einer Läsion (nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1)⁴
- Anzahl der Orte mit mindestens einer Läsion
- Patienten mit mindestens einer Zielläsion⁵
- Summe der Referenzdurchmesser der Zielläsionen
- Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber den ZVT gemäß §3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. Verfo (Verfahrensordnung) des G-BA Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS)
 - FKSI-DRS-Summenwert
- **Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) – European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)

⁴ Alle weiteren Läsionen (oder Orte der Erkrankung), inklusive pathologische Lymphknoten, werden als Nicht-Zielläsionen betrachtet und sollten ebenfalls zu Studienbeginn erfasst werden. Messungen sind nicht erforderlich und diese Läsionen sollten überwacht werden als „vorhanden“, „nicht vorhanden“ oder in wenigen Fällen als „eindeutige Progression“. Es ist zudem möglich multiple Nicht-Zielläsionen, welche das gleiche Organ betreffen, als Einzel Items zu erfassen (B-MS (2015a)).

⁵ Falls mehr als eine messbare Läsion zu Studienbeginn vorhanden ist, sollten alle Läsionen bis maximal fünf Läsionen insgesamt (und maximal zwei Läsionen pro Organ) repräsentativ für alle betroffenen Organe zu Studienbeginn als Zielläsionen identifiziert und erfasst werden. Zielläsionen sollten auf Basis ihrer Größe ausgewählt werden (Läsionen mit dem längsten Durchmesser), repräsentativ für alle betroffenen Organe, und sollten sich für reproduzierbare wiederholte Messungen eignen (B-MS (2015a)).

- EQ-5D-Index-Wert (utility score)
- EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Verträglichkeit**
 - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)
 - UE Grad 3-4
 - Schwerwiegendes UE (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei Patienten mit dem als nicht heilbar geltenden fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei dem die Patienten unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel (EMA 2013b).

Operationalisierung/Validität

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Zusätzlich zum medianen Überleben und den Hazard Ratios werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt (bspw. 1-Jahres-Überlebensrate). Einige Patienten sprechen langfristig auf immunonkologische Substanzen an und überleben einen längeren Zeitraum. In der Kaplan-Meier-Kurve für OS zeigt sich eine Plateaubildung. Dieser „Tail of the curve“ ist über den Endpunkt medianes OS nicht abbildbar, jedoch patientenrelevant. Daher beschreiben Überlebensraten als zusätzliche Maßzahl zum Hazard Ratio speziell für Immunonkologika sehr gut das mögliche Langzeitüberleben der Patienten. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der patientenrelevante Endpunkt OS in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (FKSI-DRS)

Patientenrelevanz

Die Verminderung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der damit zusammenhängenden Krankheitsbelastung ist ein primäres Ziel jeder Krebsbehandlung im fortgeschrittenen Stadium. Auf Grund sehr geringer Heilungsaussichten bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist die Relevanz einer Symptomverminderung als hoch einzuschätzen (Cella et al. 2007).

Operationalisierung/Validität

Die krankheitsspezifische Symptomatik wurde mit dem validierten Fragebogen FKSI-DRS erfasst. Dieser Fragebogen ist eine Subskala des FKSI-15 (15 Fragen) und erfasst ausschließlich krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. Die Symptome werden mittels neun Fragen zu Energie, Schmerzen, Gewicht, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie durch das Ankreuzen einer von fünf Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht (0), etwas (1), mäßig (2), ziemlich (3), sehr (4)) erhoben und in einem Summenwert zusammengefasst. Ein hoher Ergebniswert spiegelt eine hohe Symptombelastung wieder (Cella et al. 2007).

Eine klinisch relevante Progression krankheitsbezogener Symptome ist definiert als ein Abfall des FKSI-DRS-Summenwertes um 2 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Dieser Wert basiert auf der von Cella et al. berechneten Minimally Important Difference (MID) von 2 Punkten für Change from Baseline-Daten (Cella et al. 2007). Die Zeit bis zur Verschlechterung des Summenwertes wurde mit Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Für die Einzeldimensionen des FKSI-DRS existieren keine validierten MID. Aus diesem Grund werden bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung die Einzeldimensionen des Fragebogens nicht dargestellt (Cella et al. 2007).

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) – EQ-5D

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden (Gesundheitszustand) der Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung/Validität

Als generisches Instrument wurde der Fragebogen EQ-5D verwendet. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie

Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands.

Der für Deutschland validierte Patientenfragebogen (Schulenburg et al. 1998) wurde bereits in vielen onkologischen Nutzenbewertungen des IQWiG als ein für diese Erkrankung valides Instrument in die Bewertung einbezogen (IQWiG 2013a, 2013b). Auch Pickard et al. beschreiben in einem Review eine maßgebliche und wachsende Evidenz für den Gebrauch des EQ-5D in der Onkologie (Pickard et al. 2007a).

Die Veränderung des Gesundheitszustandes ist definiert als ein Abfall des EQ-5D-Wertes um 0,08 für den EQ-5D-Index-Wert und um 7 für den EQ-5D VAS (UK Scores). Diese Werte wurden in einer retrospektiven Analyse von Pickard et al. berechnet. Die Datenbasis beruht auf elf unterschiedlichen Krebsarten, darunter auch Nierenkrebs, und weist eine gleichmäßige Verteilung dieser auf (ca. 50 Patienten in jeder Krebsart, ausgenommen Blasenkarzinom (n=31)). Pickard et al. beschreiben als Resultat ihrer Studie eine ähnliche MID für die untersuchten Krebsarten. Zudem gleichen die berechneten MIDs denen anderer in der Literatur publizierten Krankheitsbilder (Pickard et al. 2007b). Die Berechnung einer MID für onkologische Erkrankungen in Deutschland hat bisher noch nicht stattgefunden. Aus diesem Grund wurden die beschriebenen UK-Daten als MID verwendet. Die Zeit bis zur Verschlechterung wurde mit Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Für die Einzeldimensionen des EQ-5D existieren keine validierten MID. Aus diesem Grund werden die Einzeldimensionen des Fragebogens bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung nicht dargestellt (Pickard et al. 2007b).

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität). Schwere und Häufigkeit von UE sind ebenso patientenrelevant wie Behandelbarkeit und Reversibilität von UE.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 bzw. 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt.

Die Hauptanalyse 1 umfasst dabei analog zur primären Analyse im Studienbericht alle in der Studie erfassten UE (inkl. Progression der Grunderkrankung) mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen. Sie erfolgte, wo verfügbar, auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsmethoden adäquat zu berücksichtigen.

Für die Hauptanalyse 2 wurden die UE um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde konservativ vorgegangen. Nur solche Preferred Terms (PT) aus der Kategorie der primären Organklasse (SOC) „*NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)*“, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Dies gilt in Abgrenzung zu Neoplasien insbesondere für die vom Prüfarzt als Metastasen dokumentierte Ereignisse, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit großer Sicherheit der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-31 (Operationalisierung der UE). Es werden Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten zu jeglichen UE, zu UE Grad 3-4 und zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) von Behandlungsbeginn bis 100 Tage nach Behandlungsende präsentiert. Die Ergebnisse des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE werden von Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach Behandlungsende dargestellt, da auch in einem verlängerten Zeitraum von 100 Tagen keine Therapieabbrüche mehr auftreten können. Der Ausschluss von UE aufgrund einer Progression der Erkrankung wird vom G-BA als adäquate Vorgehensweise gefordert, um die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen und die damit einhergehende Ergebnissicherheit zu verbessern (G-BA 2016a, 2016b).

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse (UE) in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Time-to-event-Endpunkte

Mortalität, Zeit bis zur Verschlechterung in Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten sowie Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein zweiseitiger stratifizierter log-rank-Test stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach Randomisierungs-Strata ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete

mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Bei den unerwünschten Ereignissen war die Anwendung von zeitadjustierten Analysen aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in den jeweiligen Therapiearmen (Abschnitt 4.3.1.2.1) notwendig. So belief sich in der Studie CA209-025 die Behandlungsdauer im Nivolumab-Arm auf durchschnittlich 8,85 Monate, während sie im Everolimus-Arm durchschnittlich 6,46 Monate betrug. Die Behandlungsdauer und damit verbunden auch die Beobachtungszeit für UE waren größtenteils durch den Abbruch der Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression bedingt. Somit würde das wirksamere Medikament ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten für UE benachteiligt.

Der Zusatznutzen wird auf Basis der oben beschriebenen Hauptanalysen abgeleitet. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und zusätzlichen Analysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4 und zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den Vergleich (Nivolumab mit Everolimus) liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-025). Dies gilt für alle Endpunkte, die für diese Fragestellung untersucht wurden. Für den Vergleich Nivolumab vs. Sunitinib liegen keine Daten aus RCT vor. Daher wurden für beide Fragestellungen keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Grundsätzlich werden alle unten beschriebenen Sensitivitäts-, Zusatz- und weitere Analysen nur für die jeweilige Gesamtpopulation, d.h. ohne Subgruppenanalysen, dargestellt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Studie CA209-025

In der Hauptanalyse wurde ein nach MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) und Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt.) stratifiziertes Cox-Modell mit randomisierter Behandlungsgruppe als einziger Kovariate zur Ermittlung des stratifizierten HR und des KI verwendet. Die Robustheit des Ergebnisses in Bezug auf mögliche prognostische Faktoren wurde im Rahmen folgender Sensitivitätsanalysen untersucht:

- Unstratifiziertes Cox-Modell mit randomisierter Behandlungsgruppe als Kovariate
- Multivariates Modell mit Stratifizierungsfaktoren wie definiert zu Studienbeginn entsprechend Case Report Form (CRF)
- Stratifizierte Analyse (entsprechend Interactive Voice Response System (IVRS)) auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten)

Die p-Werte der Sensitivitätsanalysen sind nur deskriptiv. Es fand keine Multiplizitätsadjustierung der Analysen statt.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Studie CA209-025

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Das Gesamtüberleben (OS) ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in Studien zu fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Cross-over und von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotential. Aus diesem Grund ist PFS ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.“ (EMA 2013a, 2013b).

PFS wird von B-MS als relevante zusätzliche Analyse zum OS angesehen. B-MS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bestehen (G-BA 2014).

PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die vom Studienarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) bestimmt wird, oder dem Datum des Todes

jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert. Patienten, die jegliche Folgetherapie zur Krebsbehandlung erhalten ohne vorherige dokumentierte Progression, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor oder mit Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung zensiert.

PFS wird analog zur Hauptanalyse für OS analysiert und dargestellt. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5). Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate (ORR))

ORR wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt (EMA 2013b). In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von B-MS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Analyse von ORR alleine werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens dargestellt (Best Overall Response, BOR).

ORR ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (Complete Response, CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten, jeweils pro Studienarm. BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung werden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Für Patienten, welche die Behandlung nach einer Progression fortführten, wurde der BOR auf Basis aller Messpunkte, bis zum Zeitpunkt der initialen nach RECIST v1.1 definierten Progression, bestimmt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

Das ORR wurde in jeder Behandlungsgruppe mit dem zugehörigen exakten 95 %-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Differenz der ORRs und die dazugehörigen 95 % Konfidenzintervalle wurden mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode berechnet und mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren wie in der Hauptanalyse (OS) adjustiert.

Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5).

Sensitivitätsanalysen für ausgewählte Endpunkte der Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS) und Lebensqualität (gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D)

Für die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) verwendet. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (*least square means*) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' *g*) mit den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.

Hedges' *g* wurde wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Nivolumab minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1 - [3 / (4 * (N_{\text{Nivo}} + N_{\text{Komparator}} - 2) - 1)]$ multipliziert.

Je nach Effektrichtung wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' *g* (SMD, Standardisierte mittlere Differenzen) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden konnte (IQWiG 2015a).

Zusätzlich wurden für den FKSI-DRS-Summenwert (krankheitsbedingte Morbidität gemäß FKSI-DRS) sowie den EQ-5D-Index-Wert und EQ-5D Visueller Analogskalenwert (gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D) jeweils als weitere Sensitivitätsanalyse die mittlere Werteänderung zur Baseline pro Erhebungszeitpunkt mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate bestimmt. Diese Ergebnisse werden graphisch dargestellt.

Ergänzende Beschreibung des Sicherheitsprofils – Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Arzneimittelnebenwirkungen (NW)

Unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, stellen gerade bei onkologischen Präparaten aufgrund der hohen Grund-Morbidität der Patienten einen wichtigen Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie dar und werden daher von B-MS als wichtige Zusatzanalyse zur ergänzenden Beschreibung des Sicherheitsprofils angesehen.

Die Arzneimittelnebenwirkungen werden analog zur Hauptanalyse der allgemeinen unerwünschten Ereignisse ausgewertet und dargestellt. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5).

Zusatzanalyse 2: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE)

Immunonkologika rufen aufgrund ihres Wirkmechanismus (Aktivierung des Immunsystems) spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen (irUE) hervor. Diese UE gelten spezifisch für Nivolumab und sind somit hoch verzerrt zu Ungunsten von Nivolumab. Das mögliche Auftreten von irUE wurde in den Studien besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit irUE waren Bestandteil der Studienprotokolle und sind Bestandteil der Fachinformation. Daher sieht BMS diese Analyse als wichtige Zusatzanalyse an. Da irUE eine

Teilmenge der untersuchten UE sind, werden sie jedoch nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (IQWiG 2015b).

Die Identifizierung von irUE unter den dokumentierten UE erfolgte Prüfartz-unabhängig anhand von 4 Leitprinzipien:

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

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse bei irUE erfolgt zu jeglichem irUE, zu irUE Grad 3-4, zu irSUE sowie zu Therapieabbruch wegen irUE in Analogie zur Hauptanalyse der unerwünschten Ereignisse. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen bei Fragestellung D1

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie sind in Tabelle 4-G dargestellt.

Tabelle 4-G: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Fragestellung D1

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Mortalität	Verträglichkeit	Morbidität	Lebensqualität
MSKCC-Score (CRF) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Günstig ▪ Intermediär ▪ Ungünstig 	a priori geplant in CA209-025	post-hoc in CA209-025	a priori geplant in CA209-025	a priori geplant in CA209-025
Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 ▪ 2 	a priori geplant in CA209-025	post-hoc in CA209-025	a priori geplant in CA209-025	a priori geplant in CA209-025
Region <ul style="list-style-type: none"> ▪ USA/Kanada ▪ Westeuropa ▪ Rest der Welt 	a priori geplant in CA209-025			
Alterskategorie I <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 ▪ ≥ 65 	a priori geplant in CA209-025	post-hoc in CA209-025	a priori geplant in CA209-025	a priori geplant in CA209-025
Alterskategorie II <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 75 ▪ ≥ 75 	post-hoc in der CA209-025	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025
Alterskategorie III <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 	a priori geplant in CA209-025			

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Mortalität	Verträglichkeit	Morbidität	Lebensqualität
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 65 und < 75 ▪ ≥ 75 				
Alterskategorie IV <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 ▪ ≥ 65 und < 75 ▪ ≥ 75 und < 85 ▪ ≥ 85 	post-hoc in der CA209-025	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männlich ▪ Weiblich 	a priori geplant in CA209-025			
Ethnie I <ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiß ▪ Schwarz/afro-amerikanisch ▪ Asiatisch ▪ Andere 	a priori geplant in CA209-025			
Ethnie II <ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiß ▪ Nicht-weiß 	post-hoc in der CA209-025	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025
Raucherstatus <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja ▪ Nein/unbekannt 	a priori geplant in CA209-025	post-hoc in CA209-025	a priori geplant in CA209-025	a priori geplant in CA209-025
Karnofsky Performance Index <ul style="list-style-type: none"> ▪ 90 %-100 % ▪ $< 90\%$ 	a priori geplant in CA209-025	post-hoc in CA209-025	a priori geplant in CA209-025	a priori geplant in CA209-025
Zytokin-Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja ▪ Nein 	a priori geplant in CA209-025	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie in metastatischen Regimen <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 1 Jahr ▪ ≥ 1 Jahr 	a priori geplant in CA209-025	post-hoc in CA209-025	a priori geplant in CA209-025	a priori geplant in CA209-025
Heng-Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Günstig ▪ Intermediär 	a priori geplant in CA209-025	post-hoc in CA209-025	a priori geplant in CA209-025	a priori geplant in CA209-025

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Mortalität	Verträglichkeit	Morbidität	Lebensqualität
▪ Ungünstig				
PD-L1 Status I ▪ $\geq 5\%$ ▪ $< 5\%$	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	nicht betrachtet	nicht betrachtet
PD-L1 Status II ▪ $\geq 1\%$ ▪ $< 1\%$	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	nicht betrachtet	nicht betrachtet
PD-L1 Status III ▪ $\geq 10\%$ ▪ $< 10\%$	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	nicht betrachtet	nicht betrachtet

CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

Die a priori definierten Subgruppenanalysen der Kategorie Verträglichkeit werden zum Teil im Studienbericht deskriptiv beschrieben. Die dazugehörigen Effektschätzer sowie zusätzliche Analysen wurden post-hoc (inklusive Effektschätzer) berechnet.

Subgruppenanalysen bei Fragestellung D2

Es liegen keine Daten aus RCT zu dieser Fragestellung vor.

Methodik der Subgruppenanalysen

Für den Vergleich der beiden Behandlungen innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden die nachstehend beschriebenen Methoden verwendet. Für alle Subgruppenanalysen wurden unstratifizierte Analysen verwendet. Alle Analysen erfolgen auf Basis der CRF-Daten.

Time-to-event-Analysen

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein univariates Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$ zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal verwendet. Der Interaktions-p-Wert wurde unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Wald berechnet.

Kontinuierliche Endpunkte

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppe}$ als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells waren MSKCC-Score, Anzahl vorangegangener antiangiogener Vorbehandlungen, Region und FKSI-DRS bzw. EQ-5D. Der Tag in der

Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurde der Typ-III-F-Test für feste Effekte für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden basierend auf dem Interaktions-p-Wert dargestellt. Die Interaktions-p-Werte werden in einer separaten Übersichtstabelle dargestellt. Zusätzlich wird jede Subgruppenanalyse mit einem Hinweis auf oder Beleg für eine Interaktion im Detail beschrieben. Gemäß den Allgemeinen Methoden 4.2 des IQWiG (IQWiG 2015a) ist ein Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ und $< 0,2$ als Hinweis auf eine Effektmodifikation anzusehen, ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte sind jedoch eine Reihe von Limitationen (IQWiG 2015a) zu berücksichtigen.

So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Jede Analyse ist daher nur als deskriptiv zu betrachten und sollte unter Einbeziehung der medizinischen Rationale, der Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg und des Ergebnisses für die Gesamtpopulation vorsichtig interpretiert werden. Ein p-Wert von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 20 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Hinweis auf Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt).

Des Weiteren war die eingeschlossen RCT nicht dahingehend gepowert, um Überlegenheit von Nivolumab vs. ZVT in den Subgruppen zu belegen und nur für wenige Subgruppen wurde stratifiziert randomisiert (MSKCC-Score, Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen und Region). Daher sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann nur sehr vorsichtig interpretierbar, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist (B-MS 2015a; IQWiG 2015a).

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Interaktionstests und deren oben beschriebenen Limitationen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

⁹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde für die Fragestellung D1 kein indirekter Vergleich durchgeführt, da eine direkt vergleichende RCT eingeschlossen werden konnte. Es wurde für die Fragestellung D2 kein indirekter Vergleich durchgeführt, da für Nivolumab in zugelassener Dosierung keine vergleichende Studie identifiziert werden konnte, die Patienten nach einer Vortherapie mit Temsirolimus betrachtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-003	nein	ja	Behandlungsphase abgeschlossen, Nachbeobachtungsphase laufend	<p>Aktive Behandlung bis zu 96 Wochen oder 48 Dosen; Beenden der Studie bei Progression der Erkrankung oder klinischer Verschlechterung oder nicht akzeptabler Toxizität.</p> <p><u>Follow-up:</u> -UE: Bis zu 48 Wochen; 14 Extensionskohorten -Überlebens-follow-up: alle drei Monate</p> <p><u>Datenschnitt für die primäre Endpunktanalyse:</u> 04.02.2013</p> <p><u>Datenschnitt für das aktualisierte Überlebens-Follow-up:</u> 17.09.2013</p>	<p>Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), Nierenzellkarzinom (RCC), Kolonkarzinom (CRC), Melanom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC); kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>Arm A: Nivolumab 0,1 mg/kg Arm B: Nivolumab 0,3 mg/kg Arm C: Nivolumab 1 mg/kg Arm D: Nivolumab 3 mg/kg Arm E: Nivolumab 10 mg/kg</p>
CA209-009	nein	ja	Randomisierte Phase abgeschlossen, Nachbeobachtungsphase laufend	<p>Behandlung bis Progression oder nicht akzeptabler Toxizität</p> <p><u>Follow-up:</u> -UE: 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation -Patient hat Studie aus anderem Grund als Progression abgebrochen: alle sechs Wochen (12 Monate), danach alle 12 Wochen bis Progression -Arzneimittelrelatierte Toxizitäten: bis zur Auflösung, bis Erreichen des Wertes</p>	<p>Vorbehandelte/ unvorbehandelte Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom,</p> <p>Arm A: Nivolumab 0,3 mg/kg (vorbehandelt) Arm B: Nivolumab 2 mg/kg (vorbehandelt) Arm C: Nivolumab 10 mg/kg (vorbehandelt) Arm D: Nivolumab 10 mg/kg (unbehandelt)</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				<p>von Studienbeginn oder wenn irreversibel</p> <p>- Überlebens-follow-up: alle drei Monate</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 12.01.2015</p> <p>Behandlungsdauer [Median, Monate]: Arm A: 21,8 Arm B: 21,1 Arm C: 18,4 Arm D: 28,6</p>	
CA209-010	nein	ja	Randomisierte Phase abgeschlossen, Nachbeobachtungsphase laufend	<p>Die Studie endet entweder bei Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen (75 % Todesfälle) oder bei Erreichen der für PFS benötigten Ereignisse (116 Todesfälle oder Progression) und einer zweijährigen Nachbeobachtungszeit ; je nachdem welcher Punkt eher eintritt.</p> <p><u>Follow-up:</u></p> <p>-Patient hat Studie aus anderem Grund als Progression abgebrochen: alle sechs Wochen (12 Monate), danach alle 12 Wochen bis Progression</p> <p>-Arzneimittelrelatierte Toxizitäten: bis zur Auflösung, bis Erreichen des Wertes</p>	<p>Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom</p> <p>Arm A: Nivolumab 0,3 mg/kg, Arm B: Nivolumab 2 mg/kg, Arm C: Nivolumab 10 mg/kg</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				von Studienbeginn oder wenn irreversibel -Überlebens-follow-up: alle drei Monate <u>1. Datenschnitt:</u> 15.05.2013 <u>2. Datenschnitt:</u> 12.03.2015	
CA209-025	ja	ja	Randomisierte Phase abgeschlossen, Extensionsphase laufend	Die Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab. <u>Follow-up UE:</u> 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation <u>Datenschnitt</u> <u>18.06.2015 (geplante OS-Interimsanalyse):</u> <i>Nivolumab</i> Behandlungsdauer [Monate]: Ø 8,85 (< 0,1 – 29,6) Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) [Monate]: Ø 17,03 (0,3 – 30,7) <i>Everolimus</i> Behandlungsdauer [Monate]: Ø 6,46 (0,2 – 25,7) Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) [Monate]: Ø 15,49 (0,5 – 31,5)	Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom Arm A: Nivolumab, Arm B: Everolimus
Ø = Durchschnitt; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS =Progressionsfreies Überleben; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 29.03.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CA209-003	Kriterium E5 RCT nicht erfüllt
CA209-009	Kriterium E5 RCT nicht erfüllt
CA209-010	Kriterium E2 zugelassene Dosierung der Intervention nicht erfüllt; Kriterium E5 RCT nicht erfüllt

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

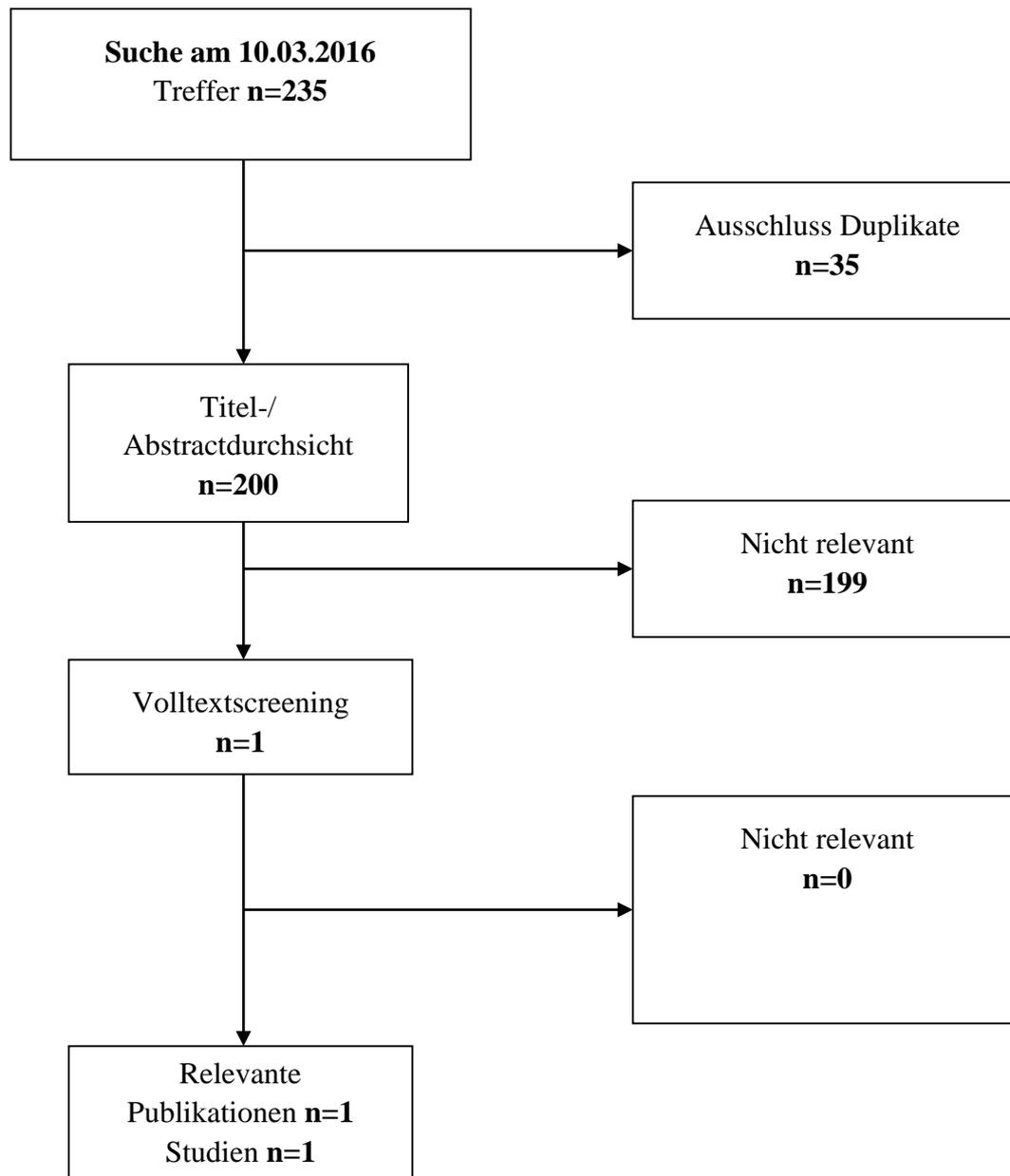


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 10.03.2016 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in den Cochrane Datenbanken (Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews). Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in der für dieses Dossier relevanten Indikation beschreiben bzw. auf diese verweisen. Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 235 Treffer, von denen n=35 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=200 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=199 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die Überprüfung der Relevanz der n=1 Publikationen im Volltext erfolgte ebenfalls durch zwei Reviewer gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Es wurde n=1 Publikation (Motzer et al. 2015b), die sich auf eine klinische Studie bezieht, als relevant eingestuft. Die im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Publikationen sind mit Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-C aufgelistet.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA209-025	clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2016) ICTRP Search Portal der WHO (WHO ICTRP 2015) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 2012) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2012)	ja	ja (Motzer et al. 2015b)	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU = Europäische Union; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; WHO = World Health Organization</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 10.03.2016. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt 58 Treffer. Die eingeschlossene Studie CA209-025 wurde in insgesamt vier Registereinträgen identifiziert, die in Tabelle 4-3 genannt sind. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben und enthalten somit 54 Registereinträge.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CA209-025	ja	ja	nein	ja (B-MS 2015a)	ja (Clinicaltrials.gov 2016; EU-CTR 2012; PharmNet.Bund 2012; WHO ICTRP 2015)	ja (Motzer et al. 2015b)

EU-CTR = The European Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; WHO = World Health Organization

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA209-025	RCT, offen, parallel, Phase III	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie; Randomisierung stratifiziert nach Region, MSKCC- Score und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen	Nivolumab (n = 410) Everolimus (n = 411)	Die Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab. <u>Follow-up UE:</u> 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation <u>Datenschnitt</u> <u>18.06.2015 (geplante</u> <u>OS-Interimsanalyse):</u> <i>Nivolumab</i> Behandlungsdauer [Monate]: Ø 8,85 (< 0,1 – 29,6) Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) [Monate]:	146 Studienzentren in 24 Staaten (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika) 10/2012 – 6/2015	<u>Primärer EP:</u> Gesamtüberleben (OS) <u>Patientenrelevante</u> <u>sekundäre EP:</u> Morbidität (Symptome gemäß FKSI-DRS), Verträglichkeit <u>Patientenrelevante</u> <u>explorative EP:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben,EQ-5D)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Ø 17,03 (0,3 – 30,7)		
				<i>Everolimus</i> Behandlungsdauer [Monate]: Ø 6,46 (0,2 – 25,7) Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) [Monate]: Ø 15,49 (0,5 – 31,5)		
Ø = Durchschnitt; EP = Endpunkt; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI = Konfidenzintervall; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT = Randomized Controlled Trial; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CA209-025	Nivolumab 3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen	Everolimus 10 mg p.o. täglich	Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war min. eine, max. zwei vorherige antiangiogenetische bzw. max. drei vorherige systemische Therapien
i.v. = intravenös; p.o. = per os			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populationscharakteristika	CA209-025	
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
Alle randomisierten Patienten		
Alter [Jahre]		
Mittelwert	60,6	61,9
Median	62,0	62,0
Min; Max	23; 88	18; 86
Standardabweichung	10,87	10,43
Altersgruppe [n (%)]		
< 65	257 (62,7)	240 (58,4)
≥ 65 - < 75 Jahre	119 (29,0)	131 (31,9)
≥ 75	34 (8,3)	40 (9,7)
≥ 65	153 (37,3)	171 (41,6)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	315 (76,8)	304 (74,0)
Weiblich	95 (23,2)	107 (26,0)
Ethnie [n (%)]		
Weiß	353 (86,1)	367 (89,3)
Schwarz/afroamerikanisch	1 (0,2)	4 (1,0)
Asiatisch	42 (10,2)	32 (7,8)
Amerik. Indianer/Alaska	1 (0,2)	0
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0	1 (0,2)
Andere	13 (3,2)	7 (1,7)

Populationscharakteristika	CA209-025	
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
Region [n (%)]		
USA und Kanada	174 (42,4)	172 (41,8)
Westeuropa	140 (34,1)	141 (34,3)
Rest der Welt	96 (23,4)	98 (23,8)
Karnofsky Performance Index [n (%)]		
100	126 (30,7)	134 (32,6)
90	150 (36,6)	130 (31,6)
80	110 (26,8)	116 (28,2)
70	22 (5,4)	30 (7,3)
< 70 ⁽¹⁾	2 (0,5)	1 (0,2)
MSKCC-Score Studienbeginn (IVRS) [n (%)]		
Günstig	145 (35,4)	148 (36,0)
Intermediär	201 (49,0)	203 (49,4)
Ungünstig	64 (15,6)	60 (14,6)
Heng-Kriterien (CRF) [n (%)]		
Günstig	55 (13,4)	70 (17,0)
Intermediär	242 (59,0)	241 (58,6)
Ungünstig	96 (23,4)	83 (20,2)
Nicht berichtet	17 (4,1)	17 (4,1)
Raucher [n (%)]		
Aktuell/ehemalig	240 (58,5)	207 (50,4)
Nie-Raucher	161 (39,3)	194 (47,2)
Unbekannt	9 (2,2)	10 (2,4)
Gewicht [kg]		
Mittelwert	83,0	81,8
Median	80,2	80,0
Min; Max	41; 168	45; 165
Standardabweichung	21,27	19,30

Populationscharakteristika	CA209-025	
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
PD-L1 Status [n]		
n	370	386
Mittelwert	3,5	3,0
Median	0,0	0,0
Min, Max	0; 90	0; 80
Standardabweichung	12,72	10,96
Zeit seit erster Diagnose [Jahre]		
Median (Min - Max)	2,60 (0,1 – 32,7)	2,59 (0,2 – 31,0)
Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung[n (%)]		
< 1 Jahr	70 (17,1)	77 (18,7)
1 - < 2 Jahre	99 (24,1)	85 (20,7)
2 - < 3 Jahre	51 (12,4)	57 (13,9)
3 - < 4 Jahre	42 (10,2)	34 (8,3)
4 - < 5 Jahre	22 (5,4)	32 (7,8)
≥ 5 Jahre	126 (30,7)	126 (30,7)
Patienten mit mindestens einer Läsion (nach RECIST v1.1) [n (%)]	409 (99,8)	409 (99,5)
Ort der Läsion^(2, 3) [n (%)]		
Nebenniere	59 (14,4)	51 (12,4)
Aszites	2 (0,5)	3 (0,7)
Knochen	76 (18,5)	70 (17,0)
Erguss	20 (4,9)	18 (4,4)
Darm	7 (1,7)	6 (1,5)
Niere	81 (19,8)	89 (21,7)
Leber	100 (24,4)	87 (21,2)
Lunge	278 (67,8)	273 (66,4)
Lymphknoten	197 (48,0)	205 (49,9)
Mediastinum	22 (5,4)	27 (6,6)
Andere	150 (36,6)	147 (35,8)
Peritoneum	29 (7,1)	40 (9,7)
Haut/Weichteilgewebe	43 (10,5)	60 (14,6)
Viszeral, Andere	49 (12,0)	58 (14,1)

Populationscharakteristika	CA209-025	
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
Anzahl der Orte mit mindestens einer Läsion⁽³⁾ [n (%)]		
1	68 (16,6)	71 (17,3)
2	126 (30,7)	119 (29,0)
3	116 (28,3)	105 (25,5)
4	65 (15,9)	77 (18,7)
≥ 5	34 (8,3)	37 (9,0)
Patienten mit mindestens einer Zielläsion [n (%)]	409 (99,8)	409 (99,5)
Ort der Zielläsion⁽²⁾ [n (%)]		
Nebenniere	51 (12,4)	46 (11,2)
Darm	4 (1,0)	4 (1,0)
Niere	67 (16,3)	77 (18,7)
Leber	83 (20,2)	71 (17,3)
Lunge	214 (52,2)	204 (49,6)
Lymphknoten	147 (35,9)	149 (36,3)
Mediastinum	13 (3,2)	20 (4,9)
Andere	108 (26,3)	106 (25,8)
Peritoneum	23 (5,6)	31 (7,5)
Haut/ Weichteilgewebe	35 (8,5)	47 (11,4)
Viszeral, Andere	44 (10,7)	49 (11,9)
Summe der Referenzdurchmesser der Zielläsion (mm) [n (%)]		
Median (Min - Max)	76,0 (10 – 426)	73,0 (10 – 504)
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen [n (%)]		
0	0	0
1	317 (77,3)	312 (75,9)
2	90 (22,0)	99 (24,1)
> 2	3 (0,7)	0
<p>CRF = Case Report Form; IVRS = Interactive Voice Response System; KPS: Karnofsky Performance Index; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p> <p>(1) Patienten CA209025-43-917 und CA209025-49-828 hatten einen KPS ≥ 70 % zum Zeitpunkt des Screenings und Patienten CA209025-139-198 hatte einen KPS <70 % zum Zeitpunkt des Screenings, was als relevante Protokollabweichung angesehen wurde.</p> <p>(2) Patienten haben möglicherweise an mehr als einem Ort Läsionen.</p> <p>(3) Beinhaltet Ziel und nicht-Ziel-Läsionen.</p>		

Tabelle 4-8: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beobachtungs- und Behandlungsdauer	CA 209-025 ⁽¹⁾	
	Nivolumab N = 406 ⁽²⁾	Everolimus N = 397 ⁽²⁾
Beobachtungsdauer (Monate)		
Mittelwert	17,03	15,49
Median	18,22	17,54
Minimum; Maximum	0,3; 30,7	0,5; 31,5
Standardabweichung	7,424	8,122
Behandlungsdauer (Monate)		
Mittelwert	8,85	6,46
Median	5,54	3,71
Minimum; Maximum	< 0,1; 29,6	0,2; 25,7
Standardabweichung	7,800	6,401
(1) Datenschnitt vom 18. Juni 2015		
(2) All Treated Population (alle behandelten Patienten)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie CA209-025

Studienziel

Primäres Ziel dieser Studie ist der Vergleich des klinischen Nutzens von Nivolumab versus Everolimus gemessen anhand der Dauer des OS bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vorbehandlung.

Studiendesign

Bei der Studie CA209-025 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie. Es waren 146 Studienzentren in 24 Staaten (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika) beteiligt.

Intervention

Im Nivolumab-Arm der Studie erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle 2 Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht. Die

Patienten im Vergleichsarm erhielten täglich das Arzneimittel Everolimus mit 10 mg zur oralen Einnahme. Patienten beider Behandlungsgruppen war es erlaubt, die Studienmedikation auch nach Krankheitsprogression einzunehmen, sofern vom Prüfarzt ein klinischer Nutzen und die Toleranz der Substanz bestätigt wurden.

Fallzahl

Für die Studie CA209-025 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt OS bezieht. Die Studie erforderte mindestens 569 Todesfälle für die finale OS-Analyse. Eine geplante Interims-Analyse erfolgte nach 398 Todesfällen (70 % der für die finale Analyse erforderlichen OS-Events), um mit etwa 90 %iger Power ein Hazard Ratio (HR) von 0,76 mit einem Typ-1-Fehler von 0,05 (zweiseitig) zu detektieren.

Ein HR von 0,76 entspricht einer Verlängerung von 32 % des medianen OS, bei der Annahme eines medianen OS von 14,8 Monaten unter Everolimus und 19,5 Monaten unter Nivolumab. Unter der Annahme eines HR von 0,845 oder weniger, welches einem Fortschritt von 2,7 oder mehr Monaten des medianen OS (14,8 Monate vs. 17,5 Monate) entspricht, wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Nivolumab in der finalen OS-Analyse erwartet.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in der Studie umfasste erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, die mindestens eine, jedoch nicht mehr als zwei antiangiogenetische Vorbehandlungen sowie maximal 3 systemische Vorbehandlungen in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. Die Erkrankung sollte entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein. Der Nachweis einer Progression während oder nach der letzten Behandlung muss innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erfolgt sein.

Randomisierung

In der Studie CA209-025 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsgruppen Nivolumab und Everolimus zugewiesen. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt), MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen (1 vs. 2).

Studiendauer

Die geplante Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Eine Interims-Analyse war bei 398 Todesfällen geplant. Die finale Analyse zum primären Endpunkt OS war vorgesehen, wenn mindestens 569 Todesfälle aufgetreten sind. Der finale klinische Studienbericht und die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Studienzeitraum vom 09.10.2012 bis zum 18.06.2015. Das Datum der letzten Visite des letzten Patienten war am 06.05.2015 und die Datenbasis wurde am 18.06.2015 geschlossen. Die Studie wurde auf Empfehlung des Data Monitoring Committee (DMC) zur Interimsanalyse am 17.07.2015 beendet, um den Patienten der Everolimus-Gruppe den Wechsel zur Nivolumab-Gruppe zu ermöglichen.

Bei den 406 mit Nivolumab behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 8,85 Monate (Minimum < 0,1 Monate, Maximum 29,6 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug 17,03 Monate (Minimum 0,3 Monate, Maximum 30,7 Monate). Bei den 397 mit Everolimus behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 6,46 Monate (Minimum 0,2 Monate, Maximum 25,7 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug 15,49 Monate (Minimum 0,5 Monate, Maximum 31,5 Monate).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie CA209-025 wurde das Gesamtüberleben (OS) als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht.

Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

- Krankheitsbedingte Morbidität gemäß FKSI-DRS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D
- Verträglichkeit

Patientencharakteristika

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen der Studie CA209-025 waren vergleichbar hinsichtlich der Charakteristika, die für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom typisch sind (Tabelle 4-7). Die Patienten in der Nivolumab- bzw. Everolimus-Gruppe waren im Durchschnitt 60,6 bzw. 61,9 Jahre alt und rund 77 % bzw. 74 % waren männlich.

Von den 410 zu Nivolumab randomisierten Patienten kamen 174 (42,4 %) aus den USA und Kanada, 140 (34,1 %) aus Westeuropa und 96 (23,4 %) Patienten waren aus dem Rest der Welt. Von den 411 zu Everolimus randomisierten Patienten kamen 172 (41,8 %) aus den USA und Kanada, 141 (34,3 %) aus Westeuropa und 98 (23,8 %) aus dem Rest der Welt. Der überwiegende Anteil der Patienten, 86 % bzw. 89 %, war der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet.

Desweiteren gab es keine Unterschiede hinsichtlich der medianen Zeit seit der ersten Diagnose und der Erkrankungsschwere, dargestellt durch Art und Häufigkeit der Läsionen.

Ebenso waren die Patienten im Hinblick auf den Karnofsky Performance Index, die Heng-Kriterien und den PD-L1 Status miteinander vergleichbar.

Analysierte Datensätze

All enrolled subjects (alle eingeschlossenen Patienten)

Alle Patienten, die Einverständniserklärung unterzeichnet haben und im IVRS-System registriert wurden.

All Randomized Population (alle randomisierten Patienten)

Alle Patienten, welche einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Dies ist die primäre Analyse-Population für die Analyse demographischer Daten, Protokollabweichungen, Populationscharakteristika, Wirksamkeit, patientenberichtete Endpunkte und PD-L1 Expression.

All Treated Population (alle behandelten Patienten)

Alle Patienten, welche mindestens eine Dosis Nivolumab oder Everolimus erhalten haben. Dies ist die primäre Analyse-Population für Dosierung und Verträglichkeit.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-025 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-025 sind aus mehreren Gründen sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (West-Europa, USA und Kanada) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 76 % der gesamten Studienpopulation) und 87,7 % der gesamten Studienpopulation zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-7).

Zum anderen sind demografische Eigenschaften der Studienpopulation mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Deutschland vergleichbar. Ein offenes, longitudinales, multizentrisches, klinisches Register für Patienten mit Nierenzellkarzinom in Deutschland (NCT00610012), in welchem Daten von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mRCC) erhoben werden, erfasste seit 2007 an 114 (Studien-) Zentren (aktuell 270 Onkologen und Uro-Onkologen) Daten von 1.114 Patienten mit Nierenzellkarzinom (Datenstand: 2013). Im Rahmen einer Zwischenanalyse zur Erfassung der Wirksamkeit von Erstlinien-Behandlungen bei mRCC wurden Patientencharakteristika erfasst. Diese wurden zu Beginn der ersten Therapielinie erhoben. Eine Gegenüberstellung der Populationscharakteristika der Patienten der Studie CA209-025 mit denjenigen der Zwischenanalyse des RCC-Registers erfolgt in Tabelle 4-9. Die Patienten sind bezüglich Alter, Geschlecht und MSKCC-Score vergleichbar (B-MS 2015a; Goebell et al. 2014). Aufgrund fehlender Vergleichsdaten zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach antiangiogenetischer Vortherapie in Deutschland wurde die beschriebene Zwischenanalyse herangezogen. Im Hinblick auf die Studie CA 209-025 stellt insbesondere die Datenerhebung zur Erstlinien-Behandlung eine Limitation dar.

Die deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ des Leitlinienprogramms Onkologie empfiehlt den Einsatz von Everolimus bei fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Die europäische Leitlinie der European Association of Urology (EAU) präzisiert diese Empfehlung mit der Angabe einer Dosierung von 10 mg täglich (EAU 2016). In der Studie wurde Everolimus in einer Dosierung von 10 mg täglich gegeben (B-MS 2015a), was auch den Angaben in der Fachinformation entspricht (Novartis Pharma 2015). Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist dementsprechend auch auf Grund der Dosierung gewährleistet.

Desweiteren ist das Subgruppenmerkmal Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) kein Effektmodifikator. Bei den, für alle 12 Endpunkte, durchgeführten Interaktionstests für Region (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) wurde kein Hinweis auf eine Effektmodifikation gefunden.

Tabelle 4-9: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika

Populationscharakteristika	CA209-025		RCC-Register (NCT00610012)
	Nivolumab	Everolimus	Therapie nach Wahl des Arztes
	N = 410	N = 411	N = 1.006
Alter [Jahre]			
Mittelwert	60,6	61,9	67,4
Standardabweichung	10,87	10,43	10,2
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	315 (76,8)	304 (74,0)	685,1 (68,1)
Weiblich	95 (23,2)	107 (26,0)	320,9 (31,9)
MSKCC-Score [n (%)]			
Günstig	145 (35,4)	148 (36,0)	386,3 (38,4)
Intermediär	201 (49,0)	203 (49,4)	547,3 (54,4)
Ungünstig	64 (15,6)	60 (14,6)	72,4 (7,2)
MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MW = Mittelwert; RCC = Renal Cell Carcinoma; SD = Standardabweichung; Quelle: (B-MS 2015a; Goebell et al. 2014)			

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-025	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts OS durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Krankheitsbedingte Symptome (FKSI-DRS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D	Verträglichkeit ⁽¹⁾
CA209-025	ja	ja	ja	ja
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); (1) Dargestellt als jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-025	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Vergleich der Zeit bis Event-Eintritt wurde ein zweiseitiger stratifizierter log-rank-Test durchgeführt. Zudem wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) mit dem dazugehörigen 95 %-KI von Nivolumab vs. Everolimus mittels eines stratifizierten Cox-Modells für proportionale Hazards und der randomisierten Gruppe als Kovariate herangezogen.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-To-Treat-Prinzip (ITT) ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit randomisierter Behandlungsgruppe als Kovariate ▪ Multivariates Modell mit Stratifizierungsfaktoren wie definiert zu Studienbeginn (gemäß CRF) ▪ Stratifizierte Analyse (gemäß IVRS) auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten) <p>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) ▪ Objektive Ansprechrates (ORR)
<p>CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention To Treat; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; ORR = Objektive Ansprechrates; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progressionsfreies Überleben</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-025

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-025	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Unter Nivolumab erhielt etwa 55 % und unter Everolimus erhielt etwa 63 % eine systemische antineoplastische Folgetherapie. Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt (siehe Tabelle 4-14). Eine mögliche Verzerrung wäre zu Ungunsten von Nivolumab zu erwarten, so dass die Ergebnissicherheit bzgl. des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-14: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-025

Folgetherapie	Nivolumab N = 410 ⁽¹⁾	Everolimus N = 411 ⁽¹⁾
	n (%)	n (%)
Patienten mit Folgetherapien	276 (67,3)	284 (69,1)
Nachfolgende Bestrahlung		
▪ Ja	138 (33,7)	118 (28,7)
▪ Nein	272 (66,3)	293 (71,3)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff		
▪ Ja	54 (13,2)	48 (11,7)
▪ Nein	356 (86,8)	363 (88,3)
Nachfolgende systemische Therapie	227 (55,4)	259 (63,0)
Nachfolgende Immuntherapie	10 (2,4)	21 (5,1)
○ Anti-PD-1-Antikörper	1 (0,2)	7 (1,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Folgetherapie	Nivolumab N = 410⁽¹⁾	Everolimus N = 411⁽¹⁾
▪ Anti-PD-1 Prüfpräparat	0	1 (0,2)
▪ Nivolumab	1 (0,2)	4 (1,0)
▪ Pembrolizumab	0	2 (0,59)
○ Anti-PD-L1-Antikörper	0	1 (0,2)
▪ Anti-PD-L1 Prüfpräparat	0	1 (0,2)
○ Anti-CTLA-4-Antikörper	1 (0,2)	1 (0,2)
▪ Ipilimumab	1 (0,2)	1 (0,2)
○ Andere Immuntherapie	8 (2,0)	14 (3,4)
▪ Interferon	1 (0,2)	6 (1,5)
▪ Interferon Alfa	0	5 (1,2)
▪ Interferon Alfa 2b	1 (0,2)	3 (0,7)
▪ Interleukin	1 (0,2)	0
▪ Interleukin 2	2 (0,5)	3 (0,7)
▪ Immuntherapie Prüfpräparat	3 (0,7)	1 (0,2)
Andere zugelassene Therapien	221 (53,9)	250 (60,8)
▪ Axitinib	99 (24,1)	149 (36,3)
▪ Bevacizumab	13 (3,2)	22 (5,4)
▪ Cabozantinib	18 (4,4)	7 (1,7)
▪ Capecitabin	1 (0,2)	2 (0,5)
▪ Carfilzomib	1 (0,2)	0
▪ Doxorubicin	1 (0,2)	1 (0,2)
▪ Everolimus	105 (25,6)	23 (5,6)
▪ Gemcitabin	3 (0,7)	5 (1,2)
▪ Gimeracil/Tegafur/Otera	0	1 (0,2)
▪ Ixabepilon	1 (0,2)	0
▪ Laetril	1 (0,2)	0
▪ Pazopanib	37 (9,0)	64 (15,6)
▪ Ramucirumab	0	1 (0,2)
▪ Sorafenib	26 (6,3)	38 (9,2)
▪ Sunitinib	28 (6,8)	34 (8,3)
▪ Temsirolimus	11 (2,7)	13 (3,2)
▪ Vorinostat	1 (0,2)	0
Andere Prüfpräparate	13 (3,2)	22 (5,4)
▪ Antineoplastische Prüfpräparate	13 (3,2)	22 (5,4)
CTLA-4 = Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; ITT = Intention to treat; N = Anzahl der randomisierten Patienten; PD-1 = Programmed Death-1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1		

Folgetherapie	Nivolumab N = 410⁽¹⁾	Everolimus N = 411⁽¹⁾
(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-025

Nivolumab				Everolimus				Nivolumab vs. Everolimus	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [98,52 %-KI] ⁽²⁾ [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
410	183 (44,6)	227 (55,4)	25,00 [21,75; N.A.]	411	215 (52,3)	196 (47,7)	19,55 [17,64; 23,06]	0,73 [0,57; 0,93] [0,60; 0,89]	0,0018

HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

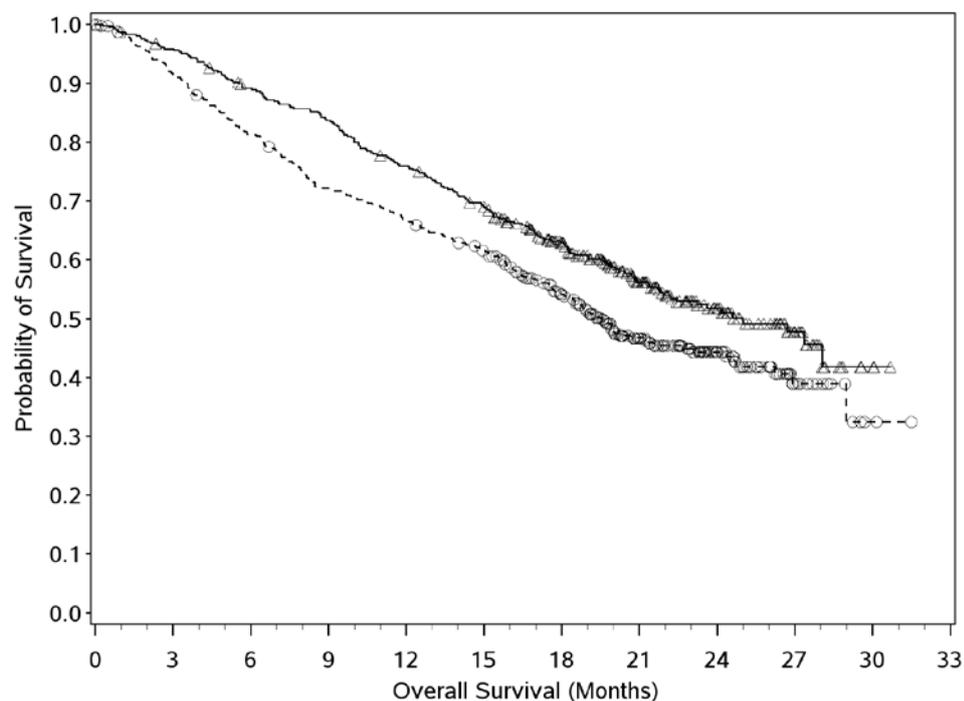
(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) und Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) gemäß IVRS

(3) Log-rank-Test stratifiziert nach MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) und Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) gemäß IVRS

Für den Endpunkt Mortalität zeigte sich in CA209-025 ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,73 (95 %-KI: 0,60; 0,89), $p = 0,0018$. Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Nivolumab um 27 % gegenüber Everolimus gesenkt wurde.

Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,00 Monate [95 %-KI: 21,75; N.A.] und in der Everolimus-Gruppe 19,55 Monate [95 %-KI: 17,64; 23,06] (Tabelle 4-15). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 5,45 Monaten gegenüber den Patienten in der Everolimus-Gruppe auf, wie der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in CA209-025 zu entnehmen ist (Abbildung 2). Nivolumab ist damit der erste Wirkstoff, der in der Indikation des vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichstherapie belegt.



Number of Subjects at Risk

Nivolumab

410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

Everolimus (025)

411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

—△— Nivolumab (events : 183/410), median and 95% CI : 25.00 (21.75, N.A.)

--○-- Everolimus (025) (events : 215/411), median and 95% CI : 19.55 (17.64, 23.06)

Hazard Ratio (Nivolumab over Everolimus (025)) and 95% CI: 0.73 (0.60, 0.89)

Hazard Ratio (Nivolumab over Everolimus (025)) and 98.52% CI: 0.73 (0.57, 0.93)

Stratified log-rank p-value: 0.0018

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-025

Entsprechend zeigten sich bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten in CA209-025 Vorteile von Nivolumab gegenüber Everolimus (Tabelle 4-16). Die 6-Monats-Überlebensrate lag bei 89,2 % vs. 81,2 % und die 1-Jahres-Überlebensrate bei 76 % vs. 66,7 % zu Gunsten von Nivolumab.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-025

	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
Erhebungszeitpunkte	Überlebensrate in % [95 %-KI]⁽¹⁾	Überlebensrate in % [95 %-KI]⁽¹⁾
6 Monate	89,2 [85,7; 91,8]	81,2 [77,0; 84,7]
12 Monate	76,0 [71,5; 79,9]	66,7 [61,8; 71,0]

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-17: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-025

	Nivolumab vs. Everolimus
	HR [95 %-KI]
Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit der Behandlungsgruppe als einzige Kovariate	0,76 [0,62; 0,92]
Multivariate Analyse mit Stratifizierungsfaktoren wie definiert zu Studienbeginn (gemäß CRF)	0,70 [0,57; 0,86]
Stratifizierte Analyse (gemäß IVRS) auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten) ⁽¹⁾	/
CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall	
(1) Diese Sensitivitätsanalyse wurde nicht ausgeführt, da der Anteil der randomisierten Patienten, der nicht mindestens eine Behandlung erhalten hat, kleiner als 10 % war.	

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse gegenüber prognostischen und prädiktiven Faktoren (Tabelle 4-17): In der Hauptanalyse beträgt das HR für Nivolumab vs. Everolimus 0,73 [95 %-KI: 0,60; 0,89], in der unstratifizierten Analyse 0,76 (95 %-KI: 0,62; 0,92) und in der multivariaten Analyse 0,70 [95 %-KI: 0,57; 0,86].

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein robuster, signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus.

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Prüfarzt-bestätigte PFS zeigte sich in CA209-025 folgendes Ergebnis: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,88 [95 %-KI: 0,75; 1,03], $p = 0,1135$. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Nivolumab-Gruppe betrug 4,60 Monate [95 %-KI: 3,71; 5,39] und in der Everolimus-Gruppe 4,44 Monate [95 %-KI: 3,71; 5,52] (Tabelle 4-18, Abbildung 3). Dieses Ergebnis kann durch das besondere Ansprechmuster unter dem Immunonkologikum Nivolumab erklärt werden (siehe Modul 2).

Tabelle 4-18: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigtes progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-025

Nivolumab				Everolimus				Nivolumab vs. Everolimus	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
410	318 (77,6)	92 (22,4 %)	4,60 [3,71; 5,39]	411	322 (78,3)	89 (21,7)	4,44 [3,71; 5,52]	0,88 [0,75; 1,03]	0,1135

HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N = Anzahl der randomisierten Patienten

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) und Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) gemäß IVRS

(3) Log-rank-Test stratifiziert nach MSKCC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) und Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) gemäß IVRS

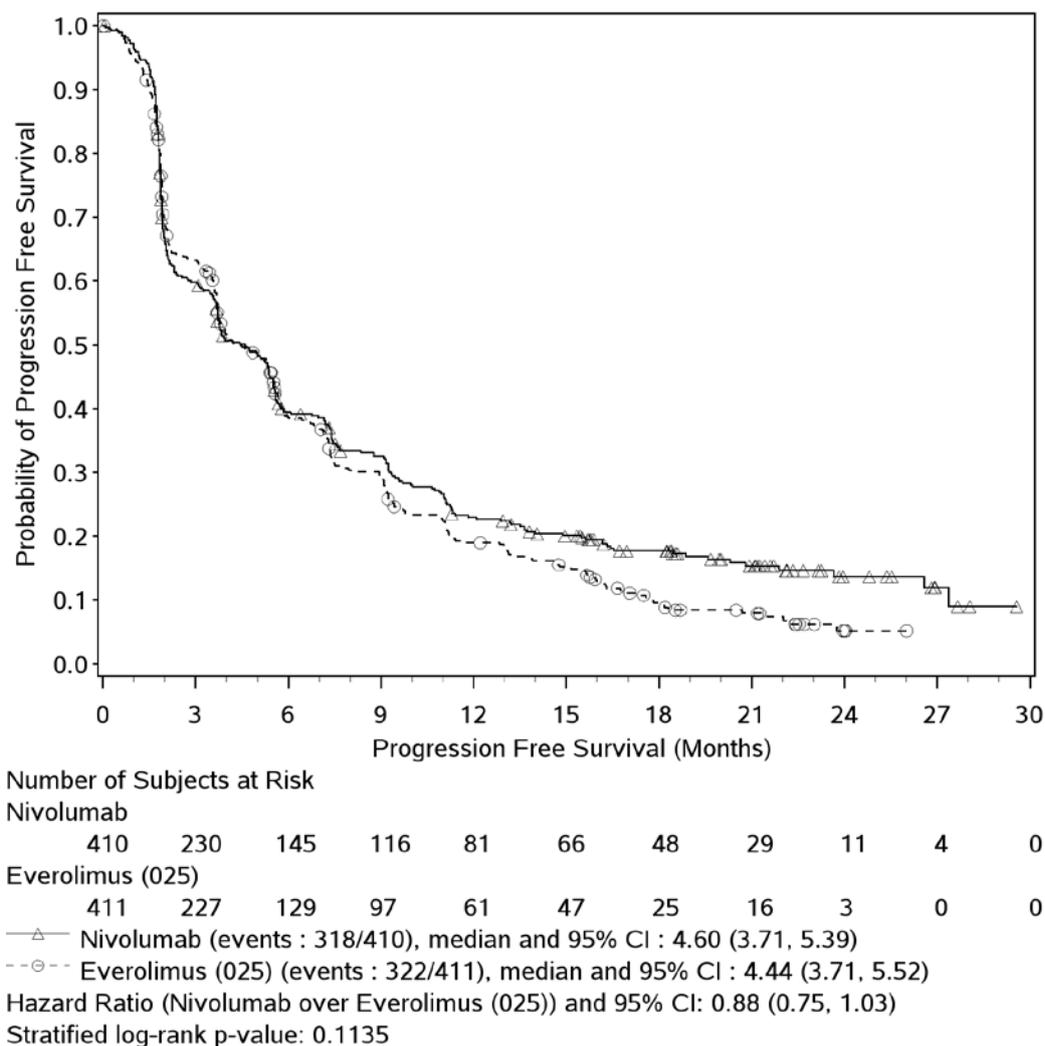


Abbildung 3: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (ORR)

Für die Prüfarzt-bestätigte ORR zeigte sich in CA209-025 ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 103 der 410 Nivolumab-Patienten (25,1 %) ein Ansprechen zeigten, war dies nur bei 22 der 411 Everolimus-Patienten der Fall (5,4 %). Das relative Risiko ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von 4,74 [95 %-KI: 3,05; 7,37], das Odds Ratio von 5,98 [95 %-KI: 3,68; 9,72], $p < 0,0001$ bestätigt dieses Ergebnis. (Tabelle 4-19). Das ORR beinhaltet 1 % vs. 0,5 % der Patienten mit kompletten Ansprechen und 24,1 % vs. 4,9 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab vs. Everolimus. Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens und die mediane Zeit bis zum objektiven Ansprechen waren zwischen der Nivolumab- und der Everolimus-Gruppe vergleichbar. Die Anzahl der Patienten mit ORR in der Nivolumab-Gruppe überstieg die Anzahl der Patienten mit ORR in der Everolimus-Gruppe jedoch fast um das fünffache (N = 103 vs. N = 22) (Tabelle 4-20). Insgesamt bestätigt das Ergebnis zu ORR den Vorteil von Nivolumab gegenüber Everolimus im Gesamtüberleben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-025

Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs. Everolimus			
N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	OR [95 %-KI] ⁽¹⁾	RR [95 %-KI] ⁽¹⁾ RRR [95 %-KI] ⁽²⁾	ARR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽³⁾
410	103 (25,1)	411	22 (5,4)	5,98 [3,68; 9,72]	4,74 [3,05; 7,37] 0,21 [0,14; 0,33]	0,20 [0,15; 0,25]	< 0,0001

ARR = Absolute Risikoreduktion; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risiko

- (1) OR, RR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode des Gewichtens adjustiert für MSKCC-Score, antiangiogenetische Vorbehandlung und Region gemäß IVRS berechnet.
- (2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
- (3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Hanszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für MSKCC-Score, Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen und Region gemäß IVRS.

Tabelle 4-20: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarztbestätigtes bestes Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-025

	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	4 (1 %)	2 (0,5 %)
Partielles Ansprechen (PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabile Erkrankung (SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Progression (PD)	143 (34,9 %)	114 (27,7 %)
Nicht bestimmbar	23 (5,6 %)	47 (11,4 %)
Nicht dokumentiert	0	1 (0,2 %)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾	103/410 (25,1 %)	22/411 (5,4 %)
[95 %-KI] ⁽³⁾	[21,0; 29,6]	[3,4; 8,0]
Dauer des objektiven Ansprechens⁽⁴⁾	Monate	Monate
Min; Max	0,0; 27,6 ⁽⁵⁾	0,0; 22,2
Median [95 %-KI] ⁽⁶⁾	11,99 [7,85; 23,03]	11,99 [6,44; N.A.]
Anzahl Ereignisse/Anzahl Response (%)	54/103 (52,4)	12/22 (54,5)
Zeit bis zum objektiven Ansprechen⁽⁴⁾		
Anzahl der Responder	103	22
Mittelwert	4,34	4,65
Median	3,52	3,70
Min; Max	1,4; 24,8	1,5; 11,2
Standardabweichung	4,070	3,115
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; ORR = objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung</p> <p>(1) Nach den RECIST Version 1.1 Kriterien für Ansprechen.</p> <p>(2) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).</p> <p>(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.</p> <p>(4) Die Daten beruhen auf der Zahl der Patienten mit ORR.</p> <p>(5) Zensierte Beobachtung.</p> <p>(6) Median berechnet nach Kaplan-Meier.</p>		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-025). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

Studie	Operationalisierung
CA209-025	<p>Bewertung krankheitsbedingter Symptome anhand des FKSI-DRS (Subskala des FKSI-DRS-15), in dem der Patient eine von fünf Antwortmöglichkeiten auswählt: 0 = überhaupt nicht, 1 = etwas, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr. Der FKSI-DRS setzt sich aus folgenden neun symptom-spezifischen Fragen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Energie ▪ Schmerzen ▪ Gewicht ▪ Knochenschmerzen ▪ Fatigue ▪ Kurzatmigkeit ▪ Husten ▪ Fieber ▪ Hämaturie <p>Der Summenwert wird multipliziert mit der Anzahl der Dimensionen und dividiert durch die Anzahl vollständiger Items. Wurden weniger als fünf Items ausgefüllt, galten die Daten als fehlend. Es wurde keine Daten imputiert.</p> <p>Die Änderung krankheitsbezogener Symptome wird operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung (Summenwert: prädefinierte MID von 2 Punkten). Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach Randomisierungs-Strata ermittelt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der krankheitsbedingten Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) ▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Summenwertes der krankheitsbedingten Symptome
<p>FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; ITT = Intention To Treat; MID = Minimally Important Difference; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz</p>	

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, FKSI-DRS) in CA209-025

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-025	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % erreicht. Diese Quote gilt als notwendig, um eine valide Bewertung zu gewährleisten (G-BA 2013). Die Zeit bis zur Verschlechterung stellt aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen eine adäquate Auswertung dar. Diese kann jedoch aufgrund informativer Zensierung verzerrt sein. Da die Rücklaufquoten in Bezug auf die gesamte ITT-Population für Everolimus ab Woche 12 und für Nivolumab ab Woche 16 unter 70 % liegen und diese Zeitfenster nah an der medianen Zeit bis zur Verschlechterung liegen, ist die Verzerrung als hoch einzustufen. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann wird insgesamt das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Die Rücklaufquote des FKSI-DRS-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten ist in Tabelle 4-23 beschrieben.

Tabelle 4-23: Rücklaufquote des FKSI-DRS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-025

Rücklaufquote FKSI-DRS	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾		Anzahl der Patienten unter Nivolumab- bzw. Everolimus-Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten (in %) ⁽²⁾	
	Nivolumab	Everolimus	Nivolumab	Everolimus	Nivolumab	Everolimus
Studienbeginn	361	343	406	397	88,9	86,4
Woche 4	335	316	386	371	86,8	85,2
Woche 8	303	270	347	317	87,3	85,2
Woche 12	268	219	316	246	84,8	89,0
Woche 16	237	191	277	214	85,6	89,3
Woche 20	209	157	244	176	85,7	89,2
Woche 24	187	143	218	164	85,8	87,2
Woche 28	165	122	193	139	85,5	87,8

Rücklaufquote FKSI-DRS	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾		Anzahl der Patienten unter Nivolumab- bzw. Everolimus- Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten (in %) ⁽²⁾	
	Nivolumab	Everolimus	Nivolumab	Everolimus	Nivolumab	Everolimus
Woche 32	160	102	182	126	87,9	81,0
Woche 36	145	97	172	114	84,3	85,1
Woche 40	133	87	160	104	83,1	83,7
Woche 44	120	74	144	94	83,3	78,7
Woche 48	113	73	135	90	83,7	81,1
Woche 52	98	63	123	78	79,7	80,8
Woche 56	91	58	112	73	81,3	79,5
Woche 60	90	49	107	62	84,1	79,0
Woche 64	82	44	105	58	78,1	75,9
Woche 68	73	35	95	48	76,8	72,9
Woche 72	64	30	84	42	76,2	71,4
Woche 76	60	28	78	37	76,9	75,7
Woche 80	54	24	71	33	76,1	72,7
Woche 84	45	21	61	28	73,8	75,0
Woche 88	44	15	55	23	80,0	65,2
Woche 92	31	12	44	20	70,5	60,0
Woche 96	30	12	37	19	81,1	63,2
Woche 100	26	9	33	14	78,8	64,3
Woche 104	20	9	26	10	76,9	90,0
Woche 108	14	2	19	5	73,7	40,0
Woche 112	12	2	15	2	80,0	100,0
Woche 116	11	0	12	0	91,7	0,0
Woche 120	3	0	5	0	60,0	0,0
Woche 124	2	0	2	0	100,0	0,0
Woche 128	1	0	1	0	100,0	0,0

FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
(1) Zahl der Patienten mit Dat zum Studienbeginn und zur jeweiligen Bewertungsperiode
(2) Anteil n an der erwarteten Patientenzahl (d.h. an der Zahl der Patienten, die noch unter Behandlung sind).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS aus CA209-025 – Zeit bis zur Verschlechterung

Krankheitsbedingte Symptome	Nivolumab				Everolimus				Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ⁽³⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ⁽³⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽²⁾
FKSI-DRS-Summenwert	406	254 (62,6 %)	152 (37,4 %)	4,4 [3,2; 5,3]	397	271 (68,3 %)	126 (31,7 %)	1,9 [1,9; 2,5]	0,64 [0,54; 0,76]	< 0,001

FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell für proportionale Hazards mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate

(3) Patienten mit fehlenden Daten zu Studienbeginn wurden als „zensiert“ eingeschlossen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome zeigten sich folgende Ergebnisse: Für den Summenwert des FKSI-DRS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab (0,64 [0,54; 0,76], $p = < 0,001$). Dies bedeutet eine Risikoreduktion einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um 36 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome war in der Nivolumab-Gruppe 2,5 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe (Tabelle 4-24 und Abbildung 5).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

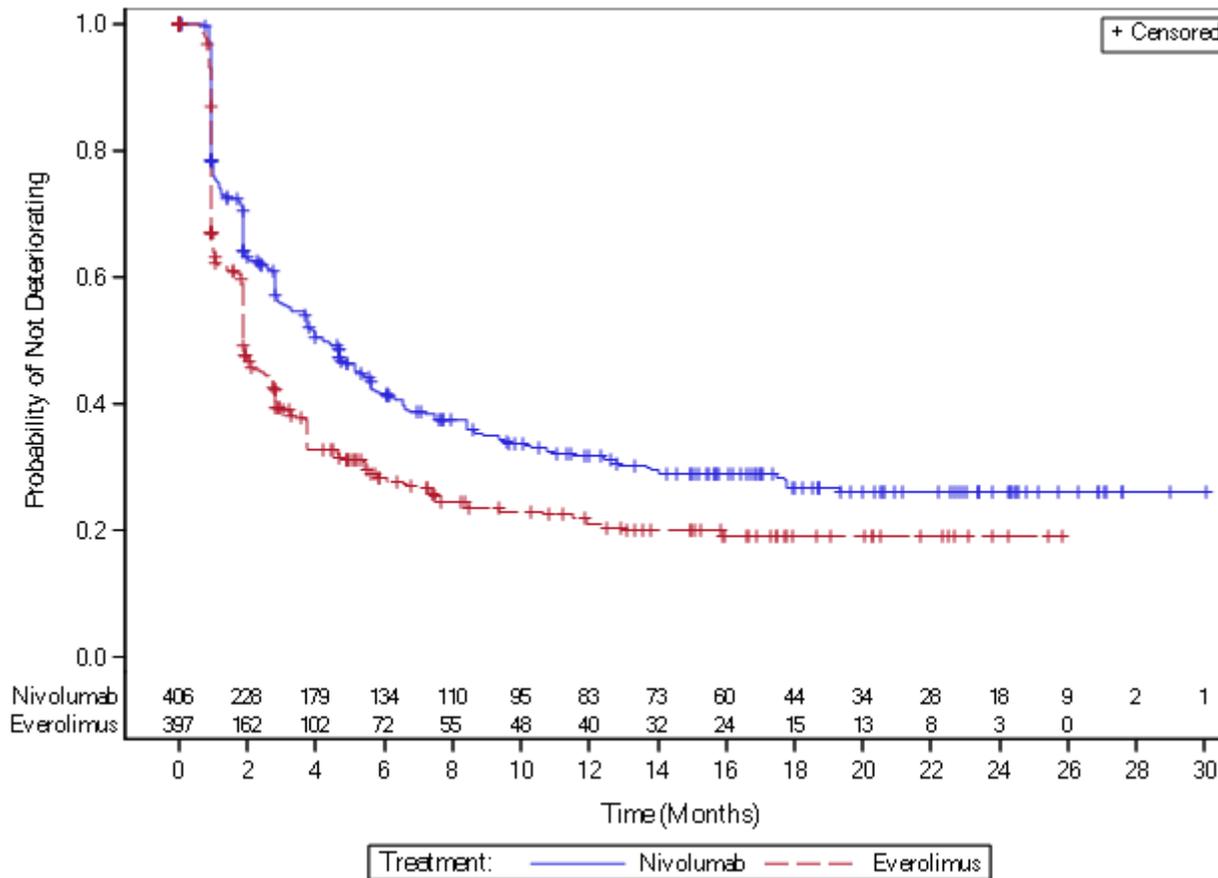


Abbildung 5: Zeit bis zur Verschlechterung gemäß FKSI-DRS aus CA209-025

Sensitivitätsanalysen

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS) zeigten sich im gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) folgende Ergebnisse: Für den Summenwert (sum score) und die Symptomskalen Energie, Gewicht, Fatigue und Kurzatmigkeit zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab: Summenwert: Differenz

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

in LS-Means: 1,7 [95 %-KI: 1,2; 2,1], < 0,001, standardisierte mittlere Differenz (SMD) als Hedges'g: 0,56 [0,41; 0,72]; Energie: Differenz in LS-Means: -0,32 [95 %-KI: -0,43; -0,21], < 0,001, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: -0,43 [-0,59; -0,28]; Gewicht: Differenz in LS-Means: -0,28 [95 %-KI: -0,36; -0,20], < 0,001, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: -0,52 [-0,67; -0,37]; Fatigue: Differenz in LS-Means: -0,30 [95 %-KI: -0,41; -0,19], < 0,001, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: -0,41 [-0,56; -0,26]; Kurzatmigkeit: Differenz in LS-Means: -0,28 [95 %-KI: -0,39; -0,18], < 0,001, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: -0,40 [-0,55; -0,25]). Für die Endpunkte Schmerzen, Husten, Fieber und Hämaturie zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) jeweils ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Unterschied gemäß MMRM Hedges'g zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in den LS-Means: Schmerzen: -0,14 [95 %-KI: -0,24; -0,03], p = 0,011, Husten: -0,23 [95 %-KI: -0,33; -0,13], p < 0,001, Fieber: -0,08 [95 %-KI: -0,12; -0,03], p = 0,001, Hämaturie: -0,03 [95 %-KI: -0,05; -0,00], p = 0,045. Einzig Knochenschmerz zeigte ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis. Nivolumab ist damit der erste Wirkstoff, der in der Indikation des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie einen statistisch signifikanten Vorteil für krankheitsbedingte Symptome gegenüber der Vergleichstherapie belegt. Eine Ausnahme stellt die Symptomskala Knochenschmerzen dar, welche ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis aufweist (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS) aus CA209-025 (MMRM)

FKSI-DRS Symptomskalen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI], p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges'g [95 %-KI]
Summenwert ⁽²⁾	353	30,2 (4,5)	-0,2 (0,2)	337	30,0 (4,8)	-1,8 (0,2)	1,7 [1,2; 2,1], < 0,001	0,56 [0,41; 0,72]
Energie ⁽³⁾	353	1,21 (1,08)	-0,07 (0,05)	336	1,28 (1,12)	0,24 (0,05)	-0,32 [-0,43; -0,21], < 0,001	-0,43 [-0,59; -0,28]
Schmerzen ⁽³⁾	353	1,11 (1,15)	0,06 (0,05)	337	1,08 (1,12)	0,20 (0,05)	-0,14 [-0,24; -0,03], 0,011	-0,20 [-0,35; -0,05]
Gewicht ⁽³⁾	353	0,37 (0,71)	0,04 (0,04)	337	0,34 (0,77)	0,31 (0,04)	-0,28 [-0,36; -0,20], < 0,001	-0,52 [-0,67; -0,37]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

FKSI-DRS Symptomskalen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI], p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges'g [95 %-KI]
Knochen-schmerzen ⁽³⁾	353	0,67 (1,01)	0,02 (0,04)	337	0,67 (1,02)	0,04 (0,04)	-0,02 [-0,11; 0,07], 0,678	-0,03 [-0,18; 0,12]
Fatigue ⁽³⁾	353	1,10 (0,99)	0,12 (0,05)	336	1,14 (1,07)	0,42 (0,05)	-0,30 [-0,41; -0,19], < 0,001	-0,41 [-0,56; -0,26]
Kurzatmigkeit ⁽³⁾	353	0,61 (0,85)	0,03 (0,05)	336	0,68 (0,90)	0,31 (0,05)	-0,28 [-0,39; -0,18], < 0,001	-0,40 [-0,55; -0,25]
Husten ⁽³⁾	353	0,61 (0,84)	-0,01 (0,04)	337	0,63 (0,89)	0,22 (0,05)	-0,23 [-0,33; -0,13], < 0,001	-0,34 [-0,49; -0,19]
Fieber ⁽³⁾	353	0,08 (0,31)	0,02 (0,02)	337	0,09 (0,41)	0,09 (0,02)	-0,08 [-0,12; -0,03], 0,001	-0,27 [-0,42; -0,12]
Hämaturie ⁽³⁾	353	0,03 (0,20)	-0,04 (0,01)	337	0,04 (0,34)	-0,01 (0,01)	-0,03 [-0,05; -0,00], 0,045	-0,18 [-0,33; -0,03]

FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlungsarm und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind MSKCC-Score, Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen, Region und FKSI-DRS-Baseline-Wert. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein.

(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung zu Gunsten von Nivolumab.

(3) Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung zu Gunsten von Nivolumab.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des FKSI-DRS-Summenwertes anhand eines ANCOVA-Modells berechnet und graphisch dargestellt (Abbildung 6).

Die Werte der Nivolumab-Gruppe lagen für den FKSI-DRS-Summenwert bereits in Woche 4 statistisch signifikant über denen der Everolimus-Gruppe. Nivolumab zeigt zudem ab Woche 20 eine statistisch signifikante Verbesserung des FKSI-DRS-Summenwertes im Vergleich zu Studienbeginn. Die Patientenzahl war ab Woche 92 in der Nivolumab-Gruppe und ab Woche 72 in der Everolimus-Gruppe zu gering für valide vergleichende Aussagen (< 10 % der Patienten zu Studienbeginn).

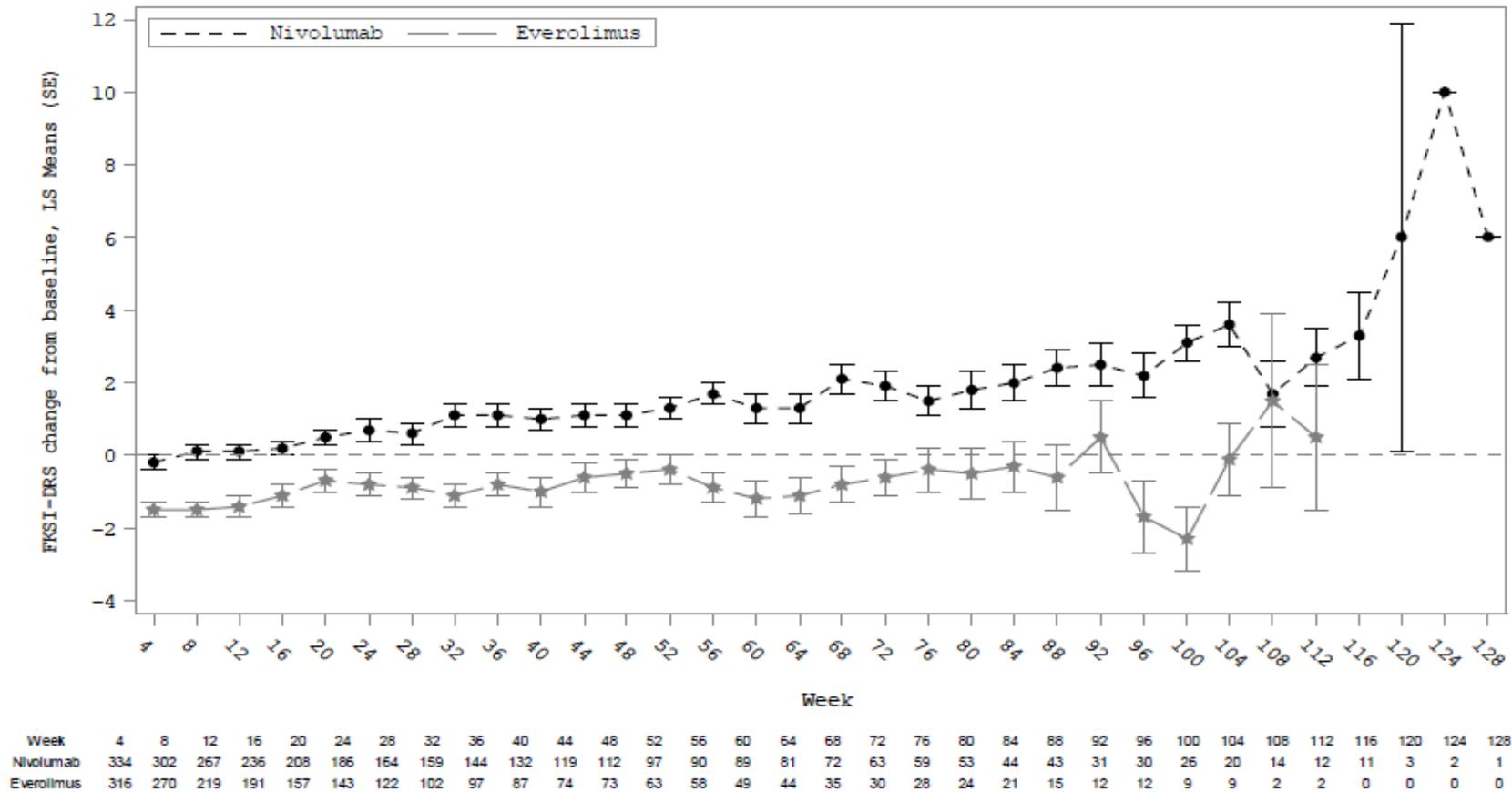


Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Summenwertes der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS aus CA209-025

Änderung gegenüber Studienbeginn einschließlich Standardfehler gemäß dem ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

4.3.1.3.1.3 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D

Tabelle 4-26: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D

Studie	Operationalisierung
CA209-025	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) anhand des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens. Der Patient wählt eine von drei Antwortmöglichkeiten aus: keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme. Der EQ-5D setzt sich aus folgenden Subskalen (Dimensionen), einem Summen-Score und einer Visuellen Analogskala (VAS) zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Index-Wert (utility score) <ul style="list-style-type: none"> ○ Beweglichkeit/Mobilität ○ Selbstversorgung ○ Alltägliche Tätigkeiten ○ Schmerz/körperliche Beschwerden ○ Angst/Niedergeschlagenheit ▪ EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) <p>Es wurde nicht für fehlende Daten adjustiert.</p> <p>Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) wird operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung (EQ-5D-Index-Wert: prädefinierte MID von 8 Punkten; EQ-5D-VAS: prädefinierte MID von 7 Punkten). Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach Randomisierungs-Strata ermittelt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-To-Treat-Prinzip (ITT) ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) ▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Wertes ▪ Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; ITT = Intention To Treat; MID = Minimally Important Difference; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = Visuelle Analogskala</p>	

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D in CA209-025

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-025	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % erreicht. Diese Quote gilt als notwendig, um eine valide Bewertung zu gewährleisten (G-BA 2013). Die Zeit bis zur Verschlechterung stellt aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen eine adäquate Auswertung dar. Diese kann jedoch aufgrund informativer Zensierung verzerrt sein. Da die Rücklaufquoten in Bezug auf die gesamte ITT-Population für Everolimus ab Woche 12 und für Nivolumab ab Woche 16 unter 70% liegen und diese Zeitfenster nah an der medianen Zeit bis zur Verschlechterung liegen, ist die Verzerrung als hoch einzustufen. Da der Endpunkt zusätzlich nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird das Verzerrungspotential insgesamt als hoch eingestuft.

Die Rücklaufquote beim EQ-5D-Fragebogen ist in Tabelle 4-28 beschrieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-025

Rücklaufquote EQ-5D	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾		Anzahl der Patienten unter Nivolumab- bzw. Everolimus-Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten ⁽²⁾	
	Nivolumab	Everolimus	Nivolumab	Everolimus	Nivolumab	Everolimus
Studienbeginn	361	344	406	397	88,9	86,6
Woche 4	336	314	386	371	87,0	84,6
Woche 8	303	272	347	317	87,3	85,8
Woche 12	267	220	316	246	84,5	89,4
Woche 16	237	192	277	214	85,6	89,7
Woche 20	209	158	244	176	85,7	89,8
Woche 24	187	143	218	164	85,8	87,2
Woche 28	165	122	193	139	85,5	87,8
Woche 32	159	102	182	126	87,4	81,0
Woche 36	145	97	172	114	84,3	85,1
Woche 40	133	87	160	104	83,1	83,7
Woche 44	120	74	144	94	83,3	78,7
Woche 48	113	73	135	90	83,7	81,1
Woche 52	98	63	123	78	79,7	80,8
Woche 56	91	58	112	73	81,3	79,5
Woche 60	90	49	107	62	84,1	79,0
Woche 64	82	44	105	58	78,1	75,9
Woche 68	73	35	95	48	76,8	72,9
Woche 72	64	30	84	42	76,2	71,4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Rücklaufquote EQ-5D	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ⁽¹⁾		Anzahl der Patienten unter Nivolumab- bzw. Everolimus-Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten ⁽²⁾	
	Nivolumab	Everolimus	Nivolumab	Everolimus	Nivolumab	Everolimus
Woche 76	60	28	78	37	76,9	75,7
Woche 80	54	24	71	33	76,1	72,7
Woche 84	45	21	61	28	73,8	75,0
Woche 88	44	15	55	23	80,0	65,2
Woche 92	31	12	44	20	70,5	60,0
Woche 96	30	12	37	19	81,1	63,2
Woche 100	26	9	33	14	78,8	64,3
Woche 104	20	9	26	10	76,9	90,0
Woche 108	14	2	19	5	73,7	40,0
Woche 112	12	2	15	2	80,0	100,0
Woche 116	11	0	12	0	91,7	0,0
Woche 120	3	0	5	0	60,0	0,0
Woche 124	2	0	2	0	100,0	0,0
Woche 128	1	0	1	0	100,0	0,0

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions

(1) Zahl der Patienten mit Dat zum Studienbeginn und zur jeweiligen Bewertungsperiode

(2) Anteil n an der erwarteten Patientenzahl (d.h. an der Zahl der Patienten, die noch unter Behandlung sind).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D aus CA209-025 – Zeit bis zur Verschlechterung

EQ-5D	Nivolumab				Everolimus				Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ⁽¹⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ⁽²⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ⁽¹⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ⁽²⁾	HR [95 %-KI] ⁽³⁾	p-Wert ⁽³⁾
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	406	230 (56,7 %)	176 (43,3 %)	7,5 [5,6; 9,4]	397	243 (61,2 %)	154 (38,8 %)	3,8 [2,8; 5,5]	0,67 [0,56; 0,81]	< 0,001
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	406	226 (55,7 %)	180 (44,3 %)	6,8 [4,9; 11,3]	397	237 (59,7 %)	160 (40,3 %)	3,8 [2,8; 4,7]	0,68 [0,57; 0,82]	< 0,001

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; VAS = Visuelle Analogskala

(1) Patienten mit fehlenden Daten zu Studienbeginn wurden als „zensiert“ eingeschlossen.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Cox-Modell für proportionale Hazards mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate

Eine relevante Analyse zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D stellt die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität dar. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich für den EQ-5D-Index-Wert und den EQ-5D-VAS ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Everolimus:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- EQ-5D-Index-Wert 0,67 [95 %-KI: 0,56; 0,81], $p < 0,001$
- EQ-5D-VAS 0,68 [95 %-KI: 0,57; 0,82], $p < 0,001$

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der Lebensqualität um 33 % bzw. 32 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe 3,7 bzw. 3 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe (Tabelle 4-29).

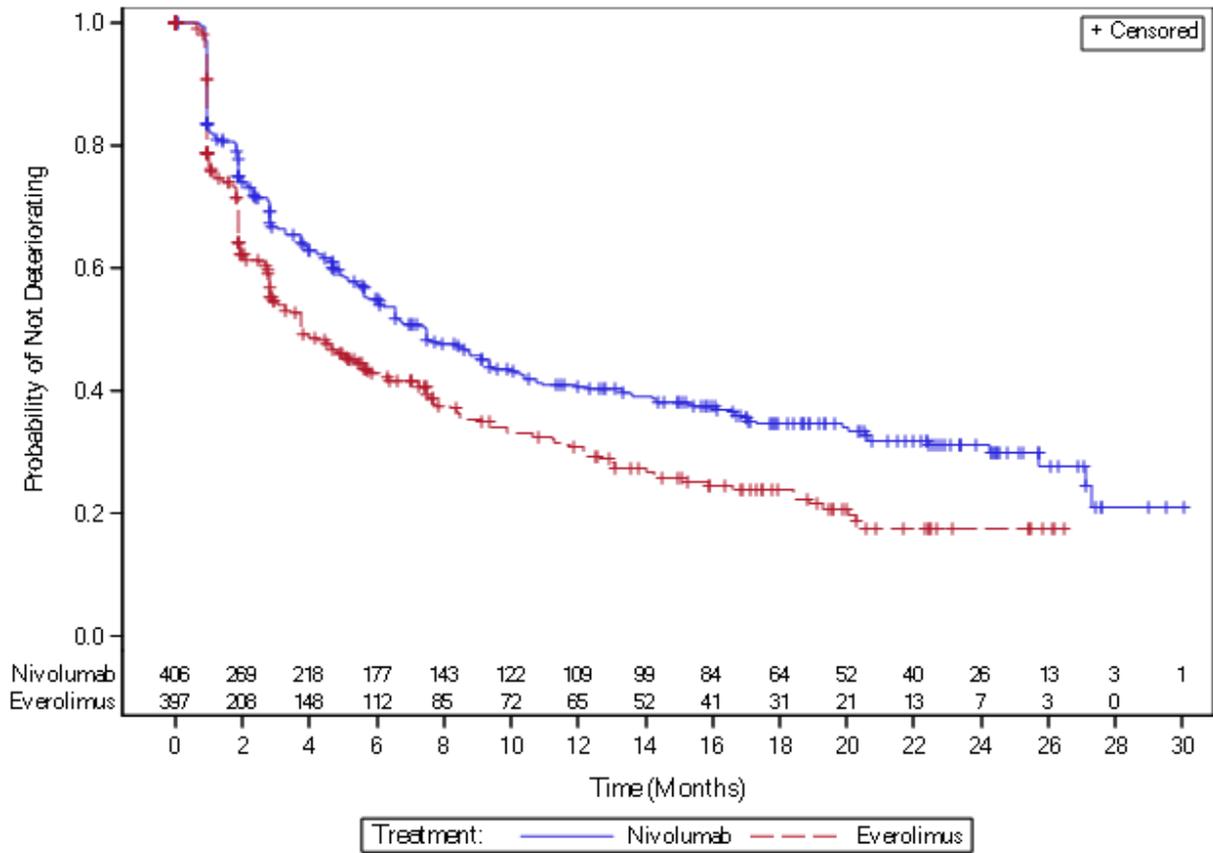


Abbildung 7: Zeit bis zur Verschlechterung gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility index) aus CA209-025

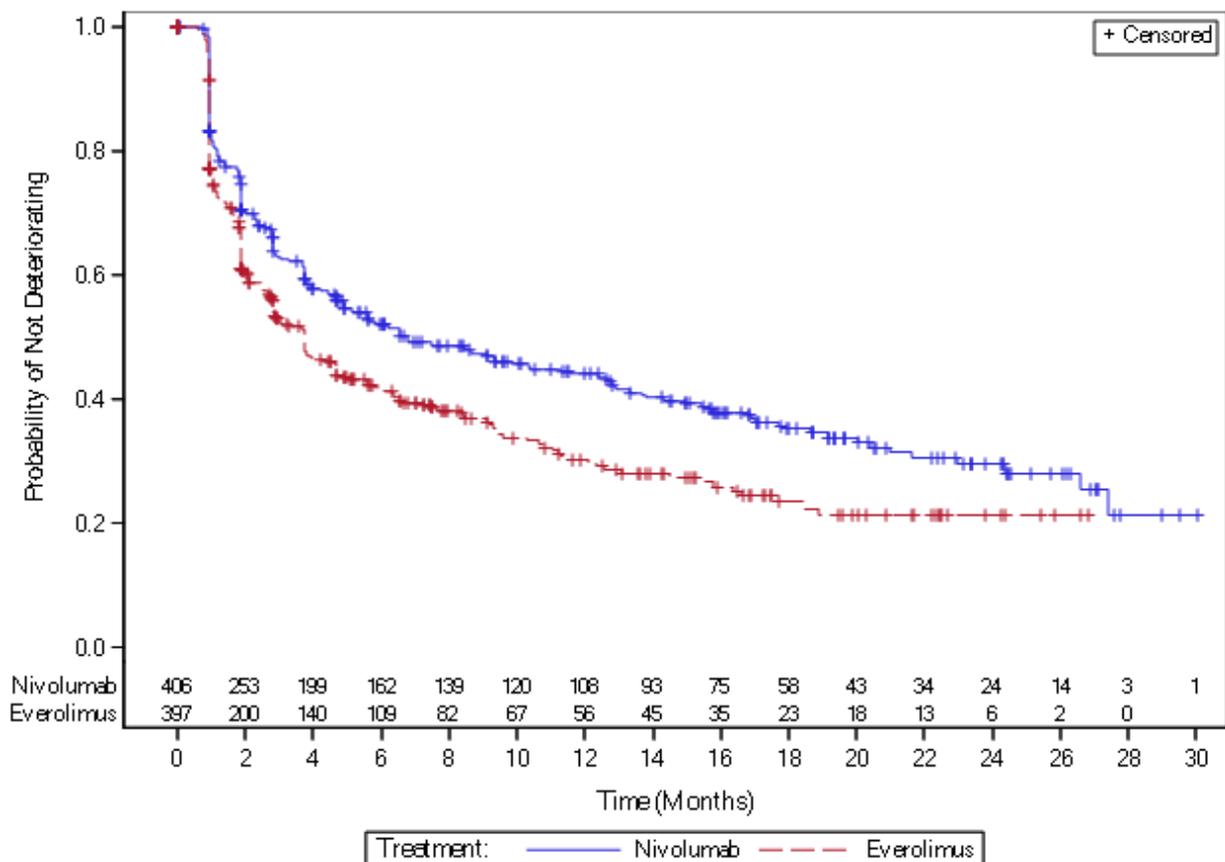


Abbildung 8: Zeit bis zur Verschlechterung gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-025

Sensitivitätsanalysen

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D zeigten sich im gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) folgende Ergebnisse: Für den Visuellen Analogskalenwert (VAS) zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in LS-Means: 5,7 [95 %-KI: [3,8; 7,7], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges' g: 0,44 [95 %-KI: 0,28; 0,59]. Die Symptomskalen EQ-5D-Index-Wert (utility score), Beweglichkeit/Mobilität, Alltägliche Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit zeigten statistisch signifikante Unterschiede, jedoch keine klinisch relevanten Effekte zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Everolimus-Gruppe: Differenz in den LS-Means: Index-Wert: 0,044 [95 %-KI: 0,020; 0,068], $p < 0,001$, Beweglichkeit/Mobilität: $-0,08$ [95 %-KI: $-0,12$; $-0,03$], $p = 0,001$, Alltägliche Tätigkeiten $-0,11$ [95 %-KI: $-0,16$; $-0,05$], $p < 0,001$, Angst/Niedergeschlagenheit: $-0,05$ [95 %-KI: $-0,10$; $-0,00$], $p = 0,031$. Die Endpunkte Selbstversorgung und Schmerz/körperliche Beschwerden wiesen keine statistische Signifikanz auf (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D aus CA209-025 (MMRM)

EQ-5D	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Werte zu Studienbeginn n MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI], p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges'g [95 %-KI]
EQ-5D-Index-Wert (utility score) ⁽²⁾	353	0,777 (0,238)	-0,026 (0,011)	338	0,776 (0,215)	-0,070 (0,012)	0,044 [0,020; 0,068], < 0,001	0,27 [0,12; 0,42]
Beweglichkeit/ Mobilität ⁽³⁾	353	1,28 (0,47)	0,05 (0,02)	338	1,29 (0,45)	0,12 (0,02)	-0,08 [-0,12; -0,03], 0,001	-0,26 [-0,41; -0,12]
Selbstversorgung ⁽³⁾	353	1,11 (0,33)	0,07 (0,02)	338	1,09 (0,30)	0,08 (0,02)	-0,00 [-0,04; 0,03], 0,832	0,00 [-0,15; 0,15]
Alltägliche Tätigkeiten ⁽³⁾	354	1,38 (0,55)	0,04 (0,03)	338	1,37 (0,56)	0,15 (0,03)	-0,11 [-0,16; -0,05], < 0,001	-0,30 [-0,45; -0,15]
Schmerz/ körperliche Beschwerden ⁽³⁾	354	1,56 (0,58)	0,06 (0,03)	338	1,59 (0,56)	0,11 (0,03)	-0,05 [-0,11; 0,01], 0,093	-0,12 [-0,27; 0,03]
Angst/ Niedergeschlagenheit ⁽³⁾	354	1,34 (0,52)	-0,02 (0,02)	338	1,36 (0,49)	0,03 (0,02)	-0,05 [-0,10; -0,00], 0,031	-0,15 [-0,30; 0,00]
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) ⁽²⁾	353	73,3 (18,5)	0,6 (0,9)	337	72,3 (18,8)	-5,1 (0,9)	5,7 [3,8; 7,7], < 0,001	0,44 [0,28; 0,59]

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = Visuelle Analogskala

(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind MSKCC-Score, Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen, Region und FKSI-DRS. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein.

(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung zu Gunsten von Nivolumab.

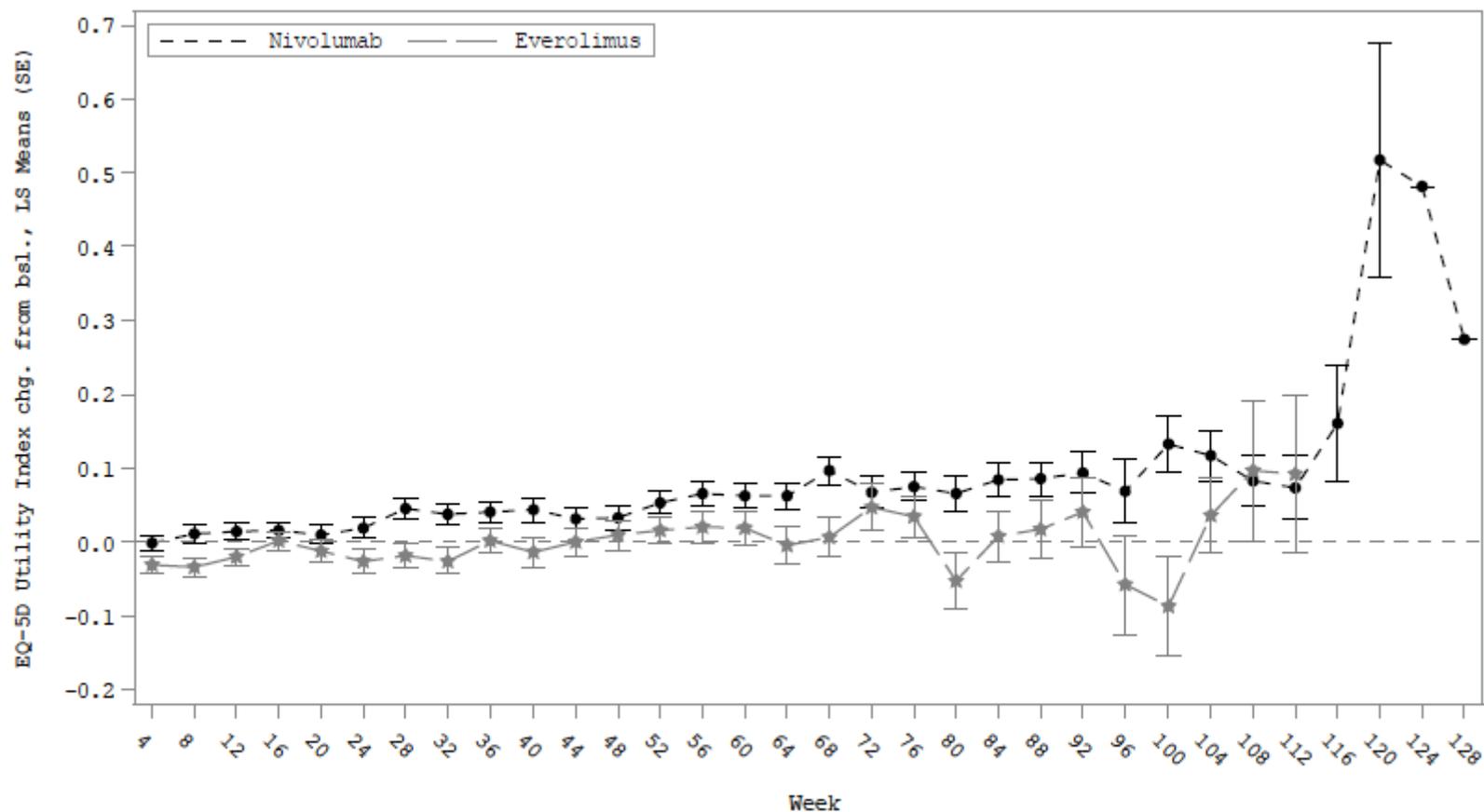
(3) Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung zu Gunsten von Nivolumab.

In zwei weiteren Sensitivitätsanalysen wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Wertes und des EQ-5D-VAS (visueller Analogskalenwert) berechnet und anhand eines ANCOVA-Modells dargestellt (Abbildung 9 und Abbildung 10).

Insgesamt zeigte sich für den EQ-5D-Index-Wert eine kontinuierliche Verbesserung der Nivolumab-Gruppe über den Zeitverlauf, und im Vergleich zu Everolimus an vielen Zeitpunkten mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Die Patientenzahl war ab Woche 92 in der Nivolumab-Gruppe und ab Woche 72 in der Everolimus-Gruppe zu gering für valide vergleichende Aussagen (< 10 % der Patienten zu Studienbeginn).

Der Wert des EQ-5D-VAS zeigte bereits ab Woche 4 einen deutlichen Vorteil der Nivolumab-Gruppe gegenüber der Everolimus-Gruppe. Während in der Nivolumab-Gruppe eine kontinuierliche Verbesserung über den Zeitverlauf auftrat, blieben die Werte der Everolimus-Gruppe, bis auf kleine Ausreißer, konstant im negativen Bereich. Auch hier war die Patientenzahl ab Woche 92 in der Nivolumab-Gruppe und ab Woche 72 in der Everolimus-Gruppe zu gering für valide vergleichende Aussagen (< 10 % der Patienten zu Studienbeginn).

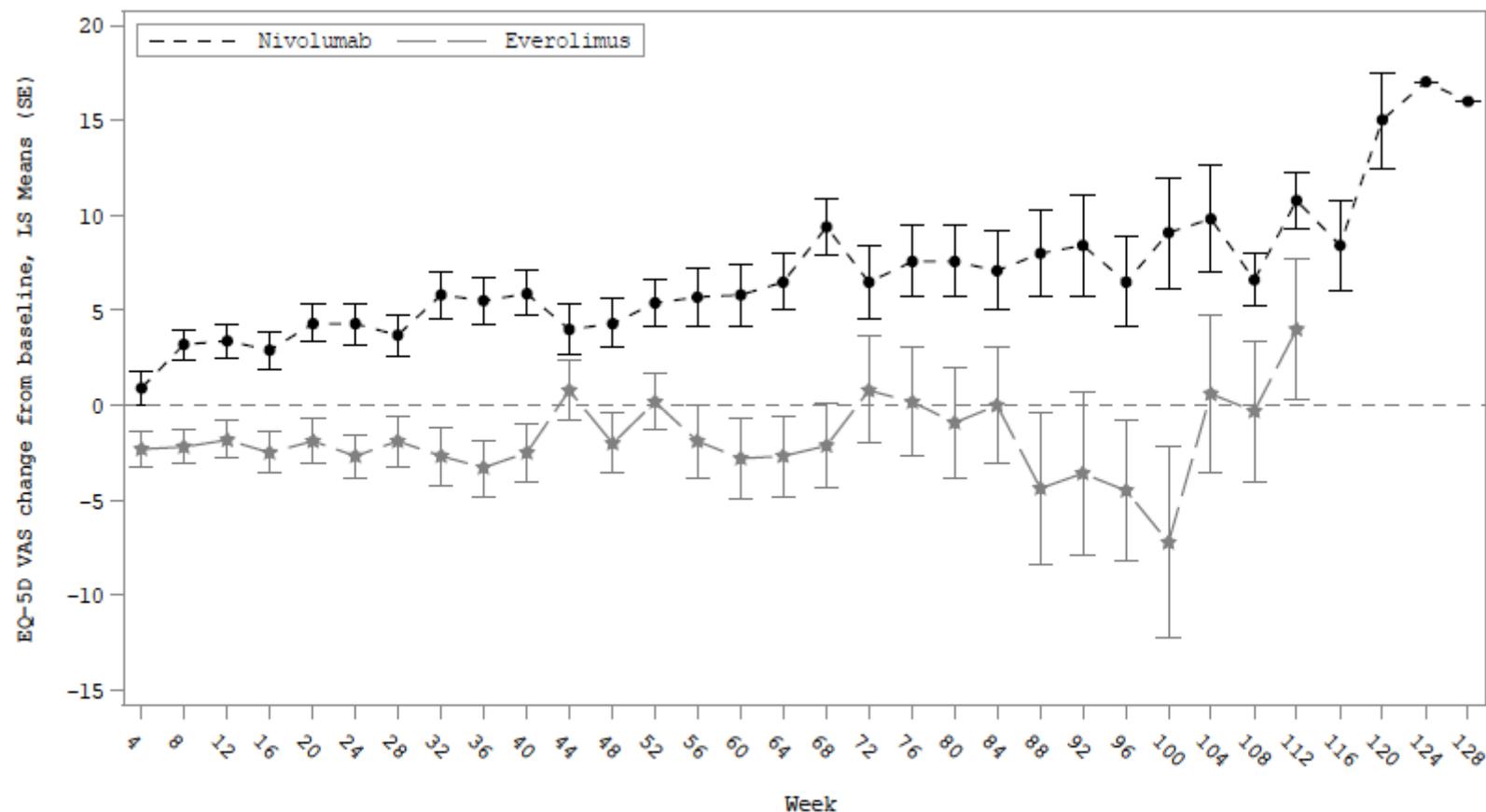
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Week	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	124	128
Nivolumab	335	303	267	237	209	187	164	158	145	133	120	113	98	91	90	82	73	64	60	54	45	44	31	30	26	20	14	12	11	3	2	1
Everolimus	314	272	220	192	158	143	122	102	97	87	74	73	63	58	49	44	35	30	28	24	21	15	12	12	9	9	2	2	0	0	0	0

Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse 1: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Wertes aus CA209-025

Änderung gegenüber Studienbeginn einschließlich Standardfehler entsprechend dem ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.



Week	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	124	128
Nivolumab	335	302	265	236	208	186	164	158	144	132	120	112	96	91	90	82	73	64	60	54	45	44	31	30	26	20	14	12	11	3	2	1
Everolimus	313	271	220	192	157	143	122	102	97	87	74	73	63	58	49	44	35	30	28	24	21	15	12	12	9	9	2	2	0	0	0	0

Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-025

Änderung gegenüber Studienbeginn einschließlich Standardfehler entsprechend dem ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

4.3.1.3.1.4 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-025	<p>Zwei Hauptanalysen untersuchen die Verträglichkeit von Nivolumab vs. Everolimus. Für beide Analysen werden jeweils die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliches UE: Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. ▪ UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) ▪ Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <p>Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte • lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) • eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) • in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte • eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war • ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Ein arzneimittelinduzierter Leberschaden wird ebenfalls als ein wichtiges medizinisches Ereignis gesehen. Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. • Nach Vorgabe des Sponsors (B-MS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. • Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab. • SUE, mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an B-MS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.0.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (All Treated Population).</p> <p>Hauptanalyse 1 (UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung):</p> <p>Zeit bis zum Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle erfassten UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.</p> <p>Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung):</p> <p>Zeit bis zum Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Dargestellt werden jegliche UE, UE Grad 3-4 und SUE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die UE, die zum Therapieabbruch geführt haben werden ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung dargestellt. Die Analysen wurden um solche Ereignisse bereinigt, die sicher einer Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Folgende Preferred Terms (PT) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CANCER PAIN • DUODENAL NEOPLASM • INTRACRANIAL TUMOUR HAEMORRHAGE • LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA • MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION • METASTASES TO ADRENALS • METASTASES TO BONE • METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM • METASTASES TO LUNG • METASTASES TO PANCREAS • METASTASES TO SPINE • METASTATIC PAIN • METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA • TUMOUR PAIN <p>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Sicherheitsprofils:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) ▪ Zeit bis zum ersten Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (irUE) <p>B-MS = Bristol-Myers Squibb; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; SUE = Schwere Unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-025

Studie CA209-025	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE Grad 3-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT = Intention To Treat; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad 3-4 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese UE nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden. Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten) durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 99 %, Everolimus 96,6 %). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Everolimus-Arm. Daher stellen die zwei zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Da die mediane Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse für jegliche UE und UE Grad 3-4 kleiner war als die durchschnittliche Beobachtungsdauer für UE, insbesondere bei dem erweiterten Beobachtungszeitraum in der Hauptanalyse 2 von Behandlungsende + 100 Tage, wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch informative Zensierung nicht beeinflusst werden. Für die SUE und Therapieabbruch wegen UE liegt die mediane Zeit bis zum Auftreten nicht unter der durchschnittlichen Beobachtungsdauer, so dass für diese Endpunkte eine informative Zensierung und damit die Möglichkeit einer Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Der Einfluss von Ereignissen, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, wurde mittels der zweiten Hauptanalyse untersucht. Diese Analyse bestätigt das Ergebnis der ersten Hauptanalyse und liefert keinen Hinweis, dass die Progression der Grunderkrankung einen Einfluss auf das Ergebnis hat. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4 als niedrig

sowie für jegliches UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft (Tabelle 4-32).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	Nivolumab				Everolimus				Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽²⁾
Jegliches UE	406	397 (97,8)	9 (2,2)	0,39 [0,26; 0,46]	397	386 (97,2)	11 (2,8)	0,26 [0,23; 0,33]	0,80 [0,69; 0,93]	0,0012
UE Grad 3-4	406	229 (56,4)	177 (43,6)	6,74 [5,49; 8,08]	397	245 (61,7)	152 (38,3)	3,65 [2,79; 4,44]	0,63 [0,52; 0,75]	< 0,0001
Schwerwiegen- de UE	406	194 (47,8)	212 (52,2)	10,61 [8,87; 13,67]	397	173 (43,6)	224 (56,4)	12,55 [9,23; 15,44]	0,96 [0,78; 1,19]	0,7191
Therapieab- bruch wegen UE	406	72 (17,7)	334 (82,3)	N.A. [26,74; N.A.]	397	82 (20,7)	315 (79,3)	N.A. [24,61; N.A.]	0,63 [0,45; 0,87]	0,0056

HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

(1) Stratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards

(2) Log-rank-Test stratifiziert nach MSKCC-Score, Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen und Region gemäß IVRS

Für die Hauptanalyse 1 der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (alle erfassten UE inkl. des Progresses der Grunderkrankung) zeigte sich für jegliche UE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE ein signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Everolimus. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht kein Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Everolimus-Gruppe.

Das Risiko für das Auftreten eines jeglichen UE, eines UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE wurde durch Nivolumab um 20 %, 37 % bzw. 37 % gegenüber Everolimus gesenkt. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,09 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe (Tabelle 4-33).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

	Nivolumab				Everolimus				Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽²⁾
Jegliches UE ⁽³⁾	406	398 (98,0)	8 (2,0)	0,39 [0,26; 0,49]	397	385 (97,0)	12 (3,0)	0,26 [0,23; 0,33]	0,80 [0,69; 0,92]	0,0011
UE Grad 3-4 ⁽³⁾	406	246 (60,6)	160 (39,4)	6,93 [6,14; 8,97]	397	266 (67,0)	131 (33,0)	3,68 [2,79; 4,57]	0,64 [0,53; 0,76]	< 0,0001
Schwerwiegende UE ⁽³⁾	406	197 (48,5)	209 (51,5)	13,44 [10,09; 17,25]	397	188 (47,4)	209 (52,6)	12,98 [10,28; 14,82]	0,91 [0,74; 1,12]	0,3827
Therapieabbruch wegen UE ⁽⁴⁾	406	55 (13,5)	351 (86,5)	N.A. [26,74; N.A.]	397	76 (19,1)	321 (80,9)	N.A. [24,61; N.A.]	0,51 [0,36; 0,74]	0,0002

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

- (1) Stratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards
- (2) Log-rank-Test stratifiziert nach MSKCC-Score, Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen und Region gemäß IVRS
- (3) Progressionsbereinigte UE ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Behandlungsende
- (4) Progressionsbereinigte UE ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Behandlungsende

Die progressionsbereinigte Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines jeglichen UE, eines UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE zeigten, analog zur Hauptanalyse 1, einen signifikanten Vorteil für Nivolumab gegenüber Everolimus. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht ebenfalls kein Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Everolimus-Gruppe.

Das Risiko für das Auftreten eines jeglichen UE, eines UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE wurde in der Hauptanalyse 2 durch Nivolumab um 20 %, 36 % bzw. 49 % gegenüber Everolimus gesenkt. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,25 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe (Tabelle 4-34). Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse 2 die Ergebnisse der Hauptanalyse 1, so dass nicht von einer Beeinflussung durch die Erfassung von Progressen der Grunderkrankung auf das Ergebnis ausgegangen werden kann.

Zusatzanalysen

Die Zusatzanalyse der Arzneimittelnebenwirkungen (Zusatzanalyse 1), also der unerwünschten Ereignisse, die in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Arzneimittelnebenwirkung (NW) zeigten sich gegenüber Everolimus für die Merkmalsausprägungen jegliche NW, NW Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen NW statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab. Das Risiko für das Auftreten einer NW wurde durch Nivolumab um 26% bis 65 % gegenüber Everolimus gesenkt. Die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-35).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW

NW bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab				Everolimus				Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten (%)	Mediane Zeit bis zur ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten (%)	Mediane Zeit bis zur ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Jegliche NW	406	319 (78,6)	87 (21,4)	0,95 [0,72; 1,05]	397	349 (87,9)	48 (12,1)	0,39 [0,36; 0,46]	0,58 [0,49; 0,68]	<0,0001
NW Grad 3-4	406	76 (18,7)	330 (81,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	397	145 (36,5)	252 (63,5)	17,25 [9,36; N.A.]	0,35 [0,26; 0,46]	<0,0001
Schwerwiegende NW	406	47 (11,6)	359 (88,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	397	53 (13,4)	344 (86,6)	25,59 [25,59; N.A.]	0,74 [0,50; 1,11]	0,1461
Therapieabbruch wegen NW	406	31 (7,6)	375 (92,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	397	52 (13,1)	345 (86,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,43 [0,27; 0,68]	0,0003

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NW = Nebenwirkung; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

(1) Stratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards

(2) Log-rank-Test stratifiziert nach MSKCC-Score, antiangiogenetische Vorbehandlung und Region gemäß IVRS

Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (irUE, Zusatzanalyse 2) handelt es sich, gemäß Studienprotokoll, um speziell selektierte UE, die durch den Wirkmechanismus von immunonkologischen Substanzen erklärbar und daher spezifisch für Nivolumab sind. Für irUE kann daher ein vermehrtes Auftreten unter Nivolumab erwartet werden.

Die Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines irUE zeigten für jegliche irUE einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Für alle weiteren Kategorien bzw. Merkmalsausprägungen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-36).

Insgesamt treten unter PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab insbesondere irUE Grad 1-2 auf. Der Anteil immunvermittelter UE Grad 3-4 beträgt $\leq 2\%$ für jegliche UE. Ein Großteil der irUE ist reversibel, der Zeitpunkt des Auftretens besitzt dabei keine Relevanz. Zudem sind die meisten irUE unter Einsatz von Glukokortikoiden gut zu behandeln (Eigentler et al. 2016).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des irUE

irUE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	Nivolumab				Everolimus				Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Jegliche irUE	406	280 (69,0)	126 (31,0)	2,79 [2,40; 3,48]	397	273 (68,8)	124 (31,2)	1,61 [1,02; 1,87]	0,74 [0,62; 0,88]	0,0005
irUE nach MedDRA-Kategorie (Version 18.0)										
irUE Grad 3-4	406	54 (13,3)	352 (86,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	397	37 (9,3)	360 (90,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,18 [0,77; 1,80]	0,4580
Schwerwiegen- de irUE	406	41 (10,1)	365 (89,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	397	30 (7,6)	367 (92,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,18 [0,73; 1,90]	0,5066
Therapieab- bruch wegen irUE	406	24 (5,9)	382 (94,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	397	22 (5,5)	375 (94,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,83 [0,46; 1,50]	0,5272
HR = Hazard Ratio; irUE = immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)										
(1) Stratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards										
(2) Log-rank-Test stratifiziert nach MSKCC-Score, antiangiogenetische Vorbehandlung und Region gemäß IVRS										

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der a priori geplanten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-37: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-025)

Merkmals	Subgruppen	Wirksamkeitsendpunkte	Verträglichkeitsendpunkte ⁽¹⁾	Morbidity	Lebensqualität
MSKCC-Score (CRF)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Günstig ▪ Intermediär ▪ Ungünstig 	a priori	post-hoc	a priori	a priori
Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 ▪ 2 	a priori	post-hoc	a priori	a priori
Region	<ul style="list-style-type: none"> ▪ USA/Kanada ▪ Westeuropa ▪ Rest der Welt 	a priori	a priori	a priori	a priori
Alterskategorie I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	a priori	post-hoc	a priori	a priori
Alterskategorie II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 	post-hoc	post-hoc		

Merkmal	Subgruppen	Wirksamkeits- endpunkte	Verträglichkeits- endpunkte⁽¹⁾	Morbidi- tät	Lebensqua- lität
Alterskategorie III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 und < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 	a priori	a priori	a priori	a priori
Alterskategorie IV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 und < 75 Jahre ▪ ≥ 75 und < 85 Jahre ▪ ≥ 85 Jahre 	post-hoc	post-hoc	post-hoc	post-hoc
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männlich ▪ Weiblich 	a priori	a priori	a priori	a priori
Ethnie I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiß ▪ Schwarz/afro-amerikanisch ▪ Asiatisch ▪ Andere 	a priori	a priori	a priori	a priori
Ethnie II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiß ▪ Nicht-weiß 	post-hoc	post-hoc	post-hoc	post-hoc
Raucherstatus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja ▪ Nein/unbekannt 	a priori	post-hoc	a priori	a priori
Karnofsky Performance Index	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 90 % ▪ 90 % - 100 % 	a priori	post-hoc	a priori	a priori
Zytokin-Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja ▪ Nein 	a priori	post-hoc	post-hoc	post-hoc

Merkmal	Subgruppen	Wirksamkeits- endpunkte	Verträglichkeits- endpunkte ⁽¹⁾	Morbidi- tät	Lebensqua- lität
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie in metastasierten Regimen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 1 Jahr ▪ ≥ 1 Jahr 	a priori	post-hoc	a priori	a priori
Heng-Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Günstig ▪ Intermediär ▪ Ungünstig 	a priori	post-hoc	a priori	a priori
PD-L1 Status I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 5 % ▪ < 5 % 	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	nicht betrachtet	nicht betrachtet
PD-L1 Status II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 % ▪ < 1 % 	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	nicht betrachtet	nicht betrachtet
PD-L1 Status III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 % ▪ < 10 % 	post-hoc in CA209-025	post-hoc in CA209-025	nicht betrachtet	nicht betrachtet

CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PD-L1 = PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

(1) Jegliche Unerwünschte Ereignisse; UE Grad 3-4; Schwerwiegende UE (SUE); Therapieabbruch wegen UE

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Alter

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I war a priori festgelegt und orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten (IQWiG 2015a).

Die Trennpunkte bei Altersgruppe II und Altersgruppe III orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien (ICH 1993).

Zeit von der Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime

Der Zeitraum zwischen der Diagnose eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und dem Beginn einer Therapie kann einen Einfluss auf das Ergebnis einer antineoplastischen Therapie haben. Der gesetzte Trennpunkt von 1 Jahr ist in klinischen Studien üblich.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-025) zum direkten Vergleich von Nivolumab versus Everolimus vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-38) gibt eine Übersicht über die Ergebnisse (Beleg, Hinweis, keine Auffälligkeit) der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit

Subgruppen	OS	FKSI-DRS-Summenwert Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome	EQ-5D-Index-Wert Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	UE	UE Grad 3-4	SUE	UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	Progressionsbereinigte Analyse			
									UE ⁽¹⁾	UE Grad 3-4 ⁽¹⁾	SUE ⁽¹⁾	UE, die zum Therapieabbruch geführt haben ⁽²⁾
MSKCC-Score (CRF)	B	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Anzahl vorangegangener antineoplastischer Vorbehandlungen (CRF)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	H
Region	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Alterskategorie I	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Alterskategorie II	H	H	–	–	H	–	H	–	H	–	–	–
Alterskategorie III	–	–	–	–	H	–	–	–	H	–	–	–
Alterskategorie IV	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Geschlecht	–	–	H	–	–	–	H	–	–	H	B	–
Ethnie I	H	–	–	H	B	–	–	–	B	–	–	–
Ethnie II	B	–	–	H	B	–	–	B	B	–	–	H
Karnofsky Performance Index	B	–	–	–	B	–	–	–	B	–	–	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen	OS	FKSI-DRS-Summenwert Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome	EQ-5D-Index-Wert Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	UE	UE Grad 3-4	SUE	UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	Progressionsbereinigte Analyse			
									UE ⁽¹⁾	UE Grad 3-4 ⁽¹⁾	SUE ⁽¹⁾	UE, die zum Therapieabbruch geführt haben ⁽²⁾
Raucherstatus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Zytokin-Vorbehandlung	–	H	–	–	–	H	–	–	–	H	–	H
Zeit von der Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime	H	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Heng-Kriterien	–	–	–	–	–	H	H	–	–	–	–	–
PD-L1 Status I	–	nicht betrachtet	nicht betrachtet	nicht betrachtet	H	–	–	–	H	–	–	–
PD-L1 Status II	–	nicht betrachtet	nicht betrachtet	nicht betrachtet	–	–	–	–	–	–	–	–
PD-L1 Status III	–	nicht betrachtet	nicht betrachtet	nicht betrachtet	–	–	–	–	–	–	–	–

B = Beleg für Interaktion; CRF = Case Report Form; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms; H = Hinweis auf Interaktion; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; OS = Gesamtüberleben; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse; VAS = Visuelle Analogskala; – = kein Hinweis auf/Beleg für Interaktion

(1) Betrachtung bis 100 Tage nach der letzten Studienmediationsgabe
 (2) Betrachtung bis 30 Tage nach der letzten Studienmediationsgabe

Insgesamt wurden für die Studie CA209-025 180 Subgruppenanalysen durchgeführt.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Vielzahl an post-hoc Subgruppenanalysen mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Die hier beschriebene Studie CA209-025 war mit einer Fallzahl geplant worden, die sicherstellte, dass für den primären Endpunkt der Nachweis der Überlegenheit von Nivolumab gegenüber Everolimus mit einer Power von 90 % zu erreichen war. Insbesondere für den Behandlungsvergleich innerhalb von Subgruppen ist die Power jedoch deutlich kleiner.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene sollten eine Reihe von Limitationen (IQWiG 2015a) berücksichtigt werden. So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Ein p-Wert von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 20 % der für Studie CA209-025 durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Hinweis auf Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 207 durchgeführten Interaktionstests (15 Subgruppen bei 12 Endpunkten und 3 Subgruppen bei 9 Endpunkten) bedeutet dies, dass 41,4 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind.

Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 207 durchgeführten Interaktionstests waren demnach 10,35 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Es gelten die vom IQWiG im Methodenpapier 4.2 beschriebenen Grenzwerte für p-Werte (IQWiG 2015a). Ein p-Wert zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte und ein $p < 0,05$ liefert einen Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

Im Folgenden werden zunächst die Interaktionstests pro Endpunkt und Merkmal dargestellt und danach die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden nur Endpunkte, für die sich zumindest ein Hinweis auf Interaktion zeigt ($p < 0,20$), in Tabellen dargestellt und beschrieben (ab Tabelle 4-39). Sämtliche Subgruppenanalysen der Studie CA209-025 befinden sich im Anhang (B-MS 2015a).

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-39: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-025

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Randomized Population (alle randomisierten Patienten)⁽²⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,0475
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,3572
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,5104
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,8455
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,1260
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,2245
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,4526
Geschlecht	männlich, weiblich	0,5445
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,0729
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,0248
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,0106
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,7098
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,5656
Zeit von der Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie in metastatischen Regimen	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,1990
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,5794
PD-L1 Status I	≥ 5 %, < 5 %	0,6907
PD-L1 Status II	≥ 1 %, < 1 %	0,9093
PD-L1 Status III	≥ 10 %, < 10 %	0,2854
CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1 (1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (2) Alle Patienten, die zu einer der zwei Behandlungsgruppen randomisiert wurden.		

Für den Endpunkt „Mortalität“ ergaben sich in der Studie CA209-025 drei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Alterskategorie II, Ethnie I und Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. Darüber hinaus ergaben sich drei Belege (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen, MSKCC-Score (CRF), Ethnie II und Karnofsky Performance Index. Diese werden im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-025

Gesamtpopulation/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überle- benszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überle- benszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ⁽³⁾
Alle Patienten	410	183 (44,6)	25,00 [21,75; N.A.]	411	215 (52,3)	19,55 [17,64; 23,06]	0,76 [0,62; 0,92] 0,0057	
MSKCC-Score (CRF)								0,0475
Günstig	137	38 (27,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	145	50 (34,5)	28,98 [26,91; N.A.]	0,80 [0,52; 1,21] 0,2888	
Intermediär	193	95 (49,2)	21,82 [18,27; N.A.]	192	104 (54,2)	18,43 [16,13; 23,06]	0,81 [0,61; 1,06] 0,1277	
Ungünstig	79	50 (63,3)	15,34 [9,59; 22,44]	74	61 (82,4)	7,85 [5,42; 9,69]	0,48 [0,32; 0,70] 0,0001	
Alterskategorie II								0,1260
< 75 Jahre	376	164 (43,6)	25,00 [21,91; N.A.]	371	195 (52,6)	19,25 [17,25; 23,06]	0,72 [0,59; 0,89] 0,0022	
≥ 75 Jahre	34	19 (55,9)	17,31 [9,43; N.A.]	40	20 (50,0)	20,27 [16,49; N.A.]	1,23 [0,66; 2,31] 0,5111	
Ethnie I								0,0729
Weiß	353	159 (45,0)	24,61 [20,80; N.A.]	367	203 (55,3)	18,69 [16,13; 20,27]	0,71 [0,58; 0,87] 0,0012	
Schwarz/ afroamerikanisch	1	1 (100,0)	12,75 [N.A.; N.A.]	4	2 (50,0)	18,43 [13,80; N.A.]	> 99,99 [< 0,01; N.A.] 0,0455	
Asiatisch	42	13 (31,0)	27,37 [23,62; N.A.]	32	8 (25,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,31 [0,54; 3,16] 0,5510	
Andere	14	10 (71,4)	16,56 [4,50; 21,91]	8	2 (25,0)	N.A. [3,61; N.A.]	4,08 [0,87; 19,16] 0,0563	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtpopulation/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Ethnie II								0,0248
Weiß	353	159 (45,0)	24,61 [20,80; N.A.]	367	203 (55,3)	18,69 [16,13; 20,27]	0,71 [0,58; 0,87] 0,0012	
Nicht-Weiß	57	24 (42,1)	26,71 [19,02; N.A.]	44	12 (27,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,73 [0,87; 3,48] 0,1161	
Karnofsky Performance Index								0,0106
90 %-100 %	276	102 (37,0)	N.A. [26,71; N.A.]	264	105 (39,8)	28,98 [24,34; N.A.]	0,92 [0,70; 1,21] 0,5530	
< 90%	134	81 (60,4)	18,14 [14,32; 22,21]	147	110 (74,8)	10,05 [7,92; 12,75]	0,55 [0,41; 0,74] < 0,0001	
Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime								0,1990
< 1 Jahr	224	118 (52,7)	20,70 [17,05; 23,62]	237	132 (55,7)	17,97 [15,05; 20,04]	0,84 [0,65; 1,07] 0,1600	
≥ 1 Jahr	174	59 (33,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	165	79 (47,9)	24,74 [19,02; N.A.]	0,63 [0,45; 0,89] 0,0075	
CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards. (2) Unstratifizierter log-rank-Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Für die Subgruppenmerkmale MSKCC-Score (CRF), Ethnie II und Karnofsky Performance Index ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Alterskategorie II, Ethnie I und Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischem Regime ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal MSKCC-Score (CRF) zeigten sich gleichgerichtete Effektschätzer zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die Risikogruppe Ungünstig wies ein statistisch signifikantes Ergebnis auf, die Ergebnisse der Merkmalsausprägungen Günstig und Intermediär ergaben einen statistisch nicht signifikanten Effekt.

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal Karnofsky Performance Index zeigten sich ebenfalls gleichgerichtete Effektschätzer zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Das Ergebnis der Merkmalsausprägung $< 90\%$ wies ein statistisch signifikantes Ergebnis auf, das Ergebnis der Merkmalsausprägung $90\% - 100\%$ ergab einen statistisch nicht signifikanten Effekt. Der Karnofsky Performance Index stellt zudem ein Kriterium des MSKCC-Scores dar, und daher sind beide Merkmale voneinander abhängig. Daher kann dieses Ergebnis als redundant betrachtet werden.

Zur sachgerechten Interpretation dieser Ergebnisse sollten zudem, neben den Limitationen, die Subgruppenanalysen allgemein aufweisen, auch die Resultate weiterer Prognosefaktoren (Heng-Kriterien, Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie) betrachtet werden.

Der zweite multifaktorielle Prognosescore, welcher in der Studie untersucht wurde, war der Prognosescore von Heng (Heng-Kriterien). Dieser beinhaltet neben den Faktoren des MSKCC-Scores (Hämoglobin, Serumkalzium und Karnofsky Performance Index) drei weitere Faktoren (Neutrophilen-Anzahl, Thrombozyten, Zeitraum von der Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie (≤ 12 Monate)). Die Heng-Kriterien wurden an einer Population in Zweitlinientherapie und unter Einnahme von zielgerichteten Substanzen validiert und führen, aufgrund einer besseren Risikostratifizierung im Gegensatz zum MSKCC-Score, zu einer adäquateren Prognoseeinschätzung (vgl. Abschnitt 3.2.1). Aus diesem Grund wird an dieser Stelle ebenfalls auf das Ergebnis der Heng-Kriterien verwiesen, welches keinen Hinweis auf eine Interaktion aufzeigt (Interaktions-p-Wert = 0,5794) (siehe Tabelle 4-39).

Im Hinblick auf Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime zeigten sich gleichgerichtete Effektschätzer zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung ≥ 1 Jahr, welche Patienten mit günstigerer Prognose beinhaltet, wies einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber der Everolimus-Gruppe auf. Dieses Ergebnis eines weiteren Prognosefaktors unterstützt die Ergebnisse zu den Prognosefaktoren MSKCC-Score und Karnofsky

Performance Index nicht. Hier zeigen die Patienten mit einer guten Prognose einen signifikanten Vorteil.

In der Gesamtschau sind für alle beschriebenen Subgruppen der unterschiedlichen Prognosefaktoren (MSKCC-Score (CRF), Karnofsky Performance Index, Heng-Kriterien, Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten systemischen Therapie) die Effektschätzer homogen zu Gunsten von Nivolumab. Die Gruppen, die ein statistisch signifikantes Ergebnis aufweisen, sind zufällig mal die mit ungünstiger und mal die mit günstiger Prognose, bzw. für die Heng-Kriterien zeigt sich gar keine Interaktion. Somit sind die Interaktionen als zufällig zu werten. Nivolumab zeigt somit unabhängig vom Risikoprofil einen Vorteil im Gesamtüberleben.

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal Ethnie I zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die weiteren Merkmalsausprägungen wiesen statistisch nicht signifikante Ergebnisse auf und sind aufgrund der kleinen Patientenzahlen als Zufallsbefunde zu sehen.

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal Ethnie II zeigte die Merkmalsausprägung Weiß einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung Nicht-Weiß wies ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis auf. Da die Patientenzahlen dieser Subgruppenausprägungen jedoch sehr klein waren, ist von einem Zufallseffekt auszugehen.

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal Alterskategorie II zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab für Patienten < 75 Jahre, analog zur Gesamtpopulation. Für die Merkmalsausprägung ≥ 75 Jahre war der Effekt entgegengerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant. Aufgrund deutlich kleinerer Patientenzahlen in dieser Subgruppenausprägung ist von einem Zufallseffekt auszugehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt stehen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Einklang mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS

Tabelle 4-41: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Summenwert gemäß FKSI-DRS, Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-025

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Randomized Population (alle randomisierten Patienten)⁽²⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,944
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,961
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,488
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,376
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,156
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,335
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,548
Geschlecht	männlich, weiblich	0,880
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,203
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,856
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,460
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,794
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,155
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie in metastatischen Regimen	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,556
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,971
CRF = Case Report Form; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center		
(1) Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlungsarm, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung *Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PRO Score zu Studienbeginn. Patienten, bei denen die PRO-Daten zu Studienbeginn fehlten wurden als zensierte Fälle eingeschlossen.		
(2) Alle Patienten, die zu einer der zwei Behandlungsgruppen randomisiert wurden.		

Für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „Summenwert gemäß FKSI-DRS, Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome“ ergaben sich in der Studie CA209-025

zwei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Alterskategorie II und Zytokin-Vorbehandlung. Darüber hinaus ergaben sich keine Belege (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Die aufgezeigten Hinweise werden im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Summenwert gemäß FKSI-DRS, Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-025

	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽²⁾
Alle Patienten	406	254 (62,6)	4,4 [3,2; 5,3]	397	271 (68,3 %)	1,9 [1,9; 2,5]	0,64 [0,54; 0,76] < 0,001	
Alterskategorie II								0,156
< 75 Jahre	372	231 (62,1)	4,7 [3,7; 5,6]	358	247 (69,0)	1,9 [1,9; 2,5]	0,61 [0,51; 0,74] < 0,001	
≥ 75 Jahre	34	23 (67,6)	1,9 [1,1; 5,1]	39	24 (61,5)	1,9 [1,0; 6,1]	0,88 [0,49; 1,58] 0,667	
Zytokin-Vorbehandlung								0,155
Ja	68	47 (69,1)	4,9 [1,9; 9,4]	71	60 (84,5)	1,9 [1,0; 2,5]	0,49 [0,33; 0,73] < 0,001	
Nein	338	207 (61,2)	4,0 [2,9; 5,2]	326	211 (64,7)	1,9 [1,9; 2,8]	0,68 [0,56; 0,83] < 0,001	
FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio (1) Zweiseitiges 95 % KI wurde durch die Brookmeyer and Crowley Methode berechnet (Log Log-Transformation). (2) Cox-Modell für proportionale Hazards. Kovariaten des Modells ist der FKSI-DRS zu Studienbeginn.								

Für die Subgruppenmerkmale Alterskategorie II und Zytokin-Vorbehandlung ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf die Subgruppenmerkmale Alterskategorie II und Zytokin-Vorbehandlung zeigten sich homogene Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung ≥ 75 Jahre wies einen statistisch nicht signifikanten Unterschied auf. Aufgrund der kleinen Patientenzahl ist das Konfidenzintervall breit. Insgesamt ist die Relevanz von Zytokinen als Vortherapie, wie in Modul 3D Abschnitt 3.2.2 beschrieben, im aktuellen klinischen Alltag als gering einzustufen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D

Tabelle 4-43: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Index-Wert (utility score) gemäß EQ-5D aus CA209-025 – Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Randomized Population (alle randomisierten Patienten)⁽²⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,959
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,511
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,317
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,948
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,539
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,793
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,880
Geschlecht	männlich, weiblich	0,099
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,375
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,560
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,699
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,932
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,451
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie in metastatischen Regimen	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,466
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,737
CRF = Case Report Form; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (1) Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlungsarm, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung *Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PRO Score zu Studienbeginn. Patienten, bei denen die PRO-Daten zu Studienbeginn fehlten wurden als zensierte Fälle eingeschlossen. (2) Alle Patienten, die zu einer der zwei Behandlungsgruppen randomisiert wurden.		

Für die Analyse des Endpunkts „Index-Wert (utility score), Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“ ergab sich in der Studie CA209-025 ein Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht. Darüber hinaus ergaben sich keine Belege (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Der aufgezeigte Hinweis wird im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse für Subgruppenanalysen für Endpunkt Index-Wert (utility score) gemäß EQ-5D aus CA209-025 – Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität

Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽²⁾
Alle Patienten	406	230 (56,7)	7,5 [5,6; 9,4]	397	243 (61,2)	3,8 [2,8; 5,5]	0,67 [0,56; 0,81] < 0,001	
Geschlecht								0,099
Männlich	312	170 (54,5)	7,8 [6,1; 10,8]	293	185 (63,1)	3,5 [2,8; 5,1]	0,62 [0,50; 0,77] < 0,001	
Weiblich	94	60 (63,8)	5,6 [2,9; 8,8]	104	58 (55,8)	4,9 [2,8; 11,8]	0,89 [0,62; 1,28] 0,524	
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Zweiseitiges 95 % KI wurde durch die Brookmeyer and Crowley Methode berechnet (Log Log-Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell für proportionale Hazards. Kovariaten des Modells ist der PRO-Score zu Studienbeginn.</p>								

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Die Ergebnisse beider Subgruppen sind homogen mit Effektschätzern analog zur Gesamtpopulation. Im Hinblick auf die Subgruppenausprägung Männlich zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab. Die Merkmalsausprägung Weiblich wies ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis auf, was sich auf die geringere Zahl an Patienten in der Merkmalsausprägung Weiblich zurückführen lässt.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 4-45: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt VAS gemäß EQ-5D, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus CA209-025

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Randomized Population (alle randomisierten Patienten)⁽²⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,617
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,640
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,847
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,350
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,736
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,668
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,632
Geschlecht	männlich, weiblich	0,770
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,087
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,183
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,826
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,931
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,841
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie in metastatischen Regimen	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,248
Heng-Kriterien	intermediär, ungünstig	0,998
CRF = Case Report Form; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; VAS = visuelle Analogskala (1) Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlungsarm, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung *Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind EQ- 5D-Score zu Studienbeginn. Patienten, bei denen die PRO-Daten zu Studienbeginn fehlten wurden als zensierte Fälle eingeschlossen. (2) Alle Patienten, die zu einer der zwei Behandlungsgruppen randomisiert wurden.		

Für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „VAS gemäß EQ-5D, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“ ergaben sich in der Studie CA209-025 zwei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Ethnie I und Ethnie II. Darüber

hinaus ergaben sich keine Belege (p -Wert $< 0,05$) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Die aufgezeigten Hinweise im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt VAS gemäß EQ-5D, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus CA209-205

	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽²⁾
Alle Patienten	406	226 (55,7)	6,8 [4,9; 11,3]	397	237 (59,7)	3,8 [2,8; 4,7]	0,68 [0,57; 0,82] < 0,001	
Ethnie I								0,087
Weiß	350	193 (55,1)	6,8 [4,9; 11,3]	356	209 (58,7)	3,8 [2,8; 5,6]	0,71 [0,59; 0,87] < 0,001	
Schwarz/afro-amerikanisch	1	1 (100,0)	1,9 [N.A.; N.A.]	4	1 (25,0)	N.A. [3,7; N.A.]	> 999,99 [0,00; N.A.] 1,000	
Asiatisch	42	29 (69,0)	5,6 [2,3; 15,4]	30	25 (83,3)	1,8 [1,0; 2,8]	0,34 [0,19; 0,62] < 0,001	
Andere	13	3 (23,1)	N.A. [1,0; N.A.]	7	2 (28,6)	4,6 [1,6; N.A.]	0,55 [0,09; 3,38] 0,519	
Ethnie II								0,183
Weiß	350	193 (55,1)	6,8 [4,9; 11,3]	356	209 (58,7)	3,8 [2,8; 5,6]	0,71 [0,59; 0,87] < 0,001	
Nicht-weiß	56	33 (58,9)	7,5 [2,4; 15,4]	41	28 (68,3)	1,9 [1,0; 4,6]	0,40 [0,23; 0,70] 0,001	
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; VAS = Visuelle Analogskala								
(1) Zweiseitiges 95 % KI wurde durch die Brookmeyer and Crowley Methode berechnet (Log Log-Transformation).								
(2) Cox-Modell für proportionale Hazards. Kovariaten des Modells ist der FKSI-DRS zu Studienbeginn.								

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Ethnie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Ethnie II zeigten sich mehrheitlich gleichgerichtete Effektschätzer zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung Schwarz/afroamerikanisch wies einen Effektschätzer zu Gunsten von Everolimus auf, der obere Wert des Konfidenzintervalls war jedoch nicht berechenbar. Aufgrund einer sehr kleinen Patientenzahl (5 Patienten insgesamt) kann von einem Zufallseffekt ausgegangen werden.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-47: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Treated Population (alle behandelten Patienten)⁽¹⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,2096
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,9277
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,2988
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,8828
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,0696
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,1237
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,2114
Geschlecht	männlich, weiblich	0,2028
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,0046
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,0029
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,0027
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,9890
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,6772
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,4831
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,3631
PD-L1 Status I	≥ 5 %, < 5 %	0,1551
PD-L1 Status II	≥ 1 %, < 1 %	0,7942
PD-L1 Status III	≥ 10 %, < 10 %	0,3416
CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1		

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Treated Population (alle behandelten Patienten)⁽¹⁾		
Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.		
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.		
(2) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		

Für den Endpunkt „Verträglichkeit - jegliches UE“ ergaben sich in der Studie CA209-025 drei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Alterskategorie II, Alterskategorie III und PD-L1 Status I. Darüber hinaus ergaben sich drei Belege (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Ethnie I, Ethnie II und Karnofsky Performance Index. Diese werden im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ⁽³⁾
Alle Patienten	406	397 (97,8)	0,39 [0,26; 0,46]	397	386 (97,2)	0,26 [0,23; 0,33]	0,81 [0,70; 0,94] 0,0024	
Alterskategorie II								0,0696
< 75 Jahre	372	363 (97,6)	0,39 [0,26; 0,49]	358	349 (97,5)	0,26 [0,23; 0,33]	0,78 [0,67; 0,91] 0,0008	
≥ 75 Jahre	34	34 (100,0)	0,31 [0,07; 0,49]	39	37 (94,9)	0,36 [0,13; 0,53]	1,27 [0,79; 2,03] 0,3517	
Alterskategorie III								0,1237
< 65 Jahre	254	247 (97,2)	0,39 [0,26; 0,49]	231	224 (97,0)	0,26 [0,26; 0,36]	0,83 [0,69; 0,99] 0,0306	
≥ 65 Jahre < 75 Jahre	118	116 (98,3)	0,36 [0,26; 0,49]	127	125 (98,4)	0,26 [0,16; 0,33]	0,70 [0,54; 0,90] 0,0057	
≥ 75 Jahre	34	34 (100,0)	0,31 [0,07; 0,49]	39	37 (94,9)	0,36 [0,13; 0,53]	1,27 [0,79; 2,03] 0,3517	
Ethnie I								0,0046
Weiß	350	342 (97,7)	0,34 [0,26; 0,46]	356	345 (96,9)	0,30 [0,26; 0,36]	0,87 [0,75; 1,01] 0,0511	
Schwarz/afro- amerikanisch	1	1 (100,0)	0,10 [N.A.; N.A.]	4	4 (100,0)	0,25 [0,03; 2,00]	3,46 [0,22; 55,78] 0,3508	
Asiatisch	42	41 (97,6)	0,69 [0,26; 0,95]	30	30 (100,0)	0,20 [0,10; 0,30]	0,30 [0,17; 0,53] < 0,0001	
Andere	13	13 (100,0)	0,13 [0,03; 0,46]	7	7 (100,0)	0,26 [0,13; 0,36]	0,83 [0,30; 2,28] 0,7878	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Ethnie II								0,0029
Weiß	350	342 (97,7)	0,34 [0,26; 0,46]	356	345 (96,9)	0,30 [0,26; 0,36]	0,87 [0,75; 1,01] 0,0511	
Nicht-weiß	56	55 (98,2)	0,48 [0,20; 0,82]	41	41 (100,0)	0,26 [0,13; 0,26]	0,44 [0,28; 0,70] 0,0003	
Karnofsky Performance Index								0,0027
90 % - 100 %	273	266 (97,4)	0,46 [0,33; 0,49]	256	250 (97,7)	0,26 [0,23; 0,33]	0,71 [0,60; 0,85] 0,0001	
< 90 %	133	131 (98,5)	0,23 [0,13; 0,33]	141	136 (96,5)	0,30 [0,23; 0,36]	1,12 [0,88; 1,43] 0,3939	
PD-L1 Status I								0,1551
≥ 5 %	43	43 (100,0)	0,20 [0,07; 0,49]	39	37 (94,9)	0,23 [0,07; 0,46]	1,19 [0,76; 1,87] 0,4173	
< 5 %	324	315 (97,2)	0,39 [0,26; 0,49]	335	326 (97,3)	0,26 [0,23; 0,33]	0,78 [0,66; 0,91] 0,0010	
Nicht quantifizierbar	39	39 (100,0)	0,46 [0,23; 0,79]	23	23 (100,0)	0,30 [0,20; 0,39]	0,70 [0,41; 1,19] 0,1737	
CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se) Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. (1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards. (2) Unstratifizierter log-rank-Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I, Ethnie II und Karnofsky Performance Index ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf die Effektschätzer der Merkmalsausprägung Ethnie I und Ethnie II ergaben sich mehrheitlich gleichgerichtete Effektschätzer zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung Schwarz/afroamerikanisch (Ethnie I) zeigte einen Schätzer zu Gunsten von Everolimus. Die sehr kleine Patientenzahl (5 Patienten) lässt auf einen Zufallseffekt schließen.

Im Hinblick auf das Merkmal Karnofsky Performance Index ergab sich ein heterogenes Bild. Für die Merkmalsausprägung 90 % – 100 % zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung < 90 % zeigte einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch zeigten fast alle der Patienten ein Ereignis, und die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten sind für beide Subgruppen und beide Behandlungsarme kleiner als einen Monat. Somit ist davon auszugehen, dass es sich um einen Zufallseffekt handelt.

Für die Subgruppenmerkmale Alterskategorie II, Alterskategorie III und PD-L1 Status I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf die Merkmale Alterskategorie II und Alterskategorie III zeigte die Merkmalsausprägung ≥ 75 Jahre einen statistisch nicht signifikanten Effekt. Ein breites Konfidenzintervall und kleine Patientenzahlen lassen einen Zufallseffekt annehmen. Die anderen Subgruppen zeigen Effekte analog zur Gesamtpopulation zu Gunsten von Nivolumab.

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal PD-L1 Status I ergab sich ein heterogenes Bild. Für die Merkmalsausprägung ≥ 5 % ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Effekt mit anderer Effektrichtung. Ein breites Konfidenzintervall und kleine Patientenzahlen lassen einen Zufallseffekt annehmen. Die Merkmalsausprägung < 5 % zeigt einen Effekt analog zur Gesamtpopulation.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 4-49: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE Grad 3-4 (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Treated Population (alle behandelten Patienten)⁽¹⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,4004
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,4581
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,8000
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,9644
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,7425
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,9490
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,9251
Geschlecht	männlich, weiblich	0,2001
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,8251
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,9684
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,2017
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,7517
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,1221
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,2213
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,0773
PD-L1 Status I	≥ 5 %, < 5 %	0,8747
PD-L1 Status II	≥ 1 %, < 1 %	0,9760
PD-L1 Status III	≥ 10 %, < 10 %	0,5506
CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1		
Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.		
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.		
(2) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		

Für den Endpunkt „Verträglichkeit – UE Grad 3-4“ ergaben sich in der Studie CA209-025 zwei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Zytokin-Vorbehandlung und Heng-Kriterien. Darüber hinaus ergaben sich keine Belege (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Diese werden im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE Grad 3-4 (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ⁽³⁾
Alle Patienten	406	229 (56,4)	6,74 [5,49; 8,08]	397	245 (61,7)	3,65 [2,79; 4,44]	0,66[0,55; 0,79] < 0,0001	
Zytokin-Vorbehandlung								0,1221
Ja	68	36 (52,9)	5,72 [4,17; N.A.]	71	49 (69,0)	1,87 [1,41; 2,92]	0,50 [0,32; 0,77] 0,0016	
Nein	338	193 (57,1)	6,87 [5,55; 8,54]	326	196 (60,1)	4,34 [3,25; 4,99]	0,69 [0,57; 0,85] 0,0003	
Heng-Kriterien								0,0773
Günstig	55	35 (63,6)	5,49 [4,53; 13,34]	68	40 (58,8)	4,44 [2,56; 15,54]	0,93 [0,59; 1,47] 0,7798	
Intermediär	241	122 (50,6)	8,08 [6,87; 13,90]	233	145 (62,2)	3,68 [2,43; 4,53]	0,54 [0,43; 0,70] < 0,0001	
Ungünstig	94	63 (67,0)	3,65 [2,33; 5,32]	80	50 (62,5)	3,02 [1,77; 5,06]	0,82 [0,56; 1,19] 0,2899	

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards.

(2) Unstratifizierter log-rank Test.

(3) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal

Für die Subgruppenmerkmale Zytokin-Vorbehandlung und Heng-Kriterien ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf Zytokin-Vorbehandlung zeigten sich für beide Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation.

Im Hinblick auf die Heng-Kriterien ergaben sich gleichgerichtete Effektschätzer zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung Intermediär zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Ausprägungen Günstig und Ungünstig ergaben statistisch nicht signifikante Ergebnisse, was sich auf die kleineren Patientenzahlen und damit breiteren Konfidenzintervalle zurückführen lässt.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 4-51: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-025 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Treated Population (alle behandelten Patienten)⁽¹⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,4718
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,7975
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,9053
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,4776
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,1010
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,2628
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,3182
Geschlecht	männlich, weiblich	0,0548
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,8004
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,7473
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,8543
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,3719
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,4418
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,3274
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,0977
PD-L1 Status I	≥ 5 %, < 5 %	0,8166
PD-L1 Status II	≥ 1 %, < 1 %	0,8815
PD-L1 Status III	≥ 10 %, < 10 %	0,4375
CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1		
Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.		
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.		
(2) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		

Für den Endpunkt „Verträglichkeit – SUE“ ergaben sich in der Studie CA209-025 drei Hinweise (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Alterskategorie II, Geschlecht und Heng-Kriterien. Darüber hinaus ergaben sich keine Belege (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Die aufgetretenen Hinweise werden im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-205 - Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	406	194 (47,8)	10,61 [8,87; 13,67]	397	173 (43,6)	12,55 [9,23; 15,44]	0,96 [0,78; 1,17] 0,6694	
Alterskategorie II								0,1010
< 75 Jahre	372	174 (46,8)	11,04 [9,46; 16,07]	358	159 (44,4)	11,66 [9,23; 14,82]	0,90 [0,73; 1,12] 0,3591	
≥ 75 Jahre	34	20 (58,8)	6,31 [2,53; 15,44]	39	14 (35,9)	N.A. [3,22; N.A.]	1,62 [0,82; 3,22] 0,1603	
Geschlecht								0,0548
Männlich	312	140 (44,9)	11,63 [9,53; 19,35]	293	133 (45,4)	11,27 [7,49; 14,82]	0,85 [0,67; 1,09] 0,1975	
Weiblich	94	54 (57,4)	6,31 [4,21; 13,57]	104	40 (38,5)	14,29 [10,15; N.A.]	1,34 [0,89; 2,02] 0,1627	
Heng-Kriterien								0,0977
Günstig	55	26 (47,3)	13,57 [6,14; 16,07]	68	24 (35,3)	16,72 [12,55; N.A.]	1,43 [0,82; 2,49] 0,2071	
Intermediär	241	114 (47,3)	10,12 [8,08; 16,16]	233	99 (42,5)	11,27 [7,33; 15,44]	0,96 [0,73; 1,26] 0,7662	
Ungünstig	94	48 (51,1)	10,48 [3,35; N.A.]	80	44 (55,0)	4,17 [2,53; 13,44]	0,75 [0,49; 1,13] 0,1687	
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE = Schwere unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se) Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. (1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
Alle Patienten/ Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]⁽¹⁾ p-Wert⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests⁽³⁾
<p>(2) Unstratifizierter log-rank Test.</p> <p>(3) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

Für die Subgruppenmerkmale Alterskategorie II, Geschlecht und Heng-Kriterien ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf die Merkmale Alterskategorie II, Geschlecht und Heng-Kriterien zeigten sich für alle Subgruppen statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation. Wie erwartet liegen dabei in den unterschiedlichen Subgruppen die Effektschätzer mal zu Gunsten von Nivolumab und mal zu Gunsten von Everolimus.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 4-53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus CA209-025 – Zeit bis zum Auftreten des Therapieabbruchs aufgrund von UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Be- handlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Treated Population (alle behandelten Patienten)⁽²⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,9334
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,2164
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,8470
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,7644
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,4658
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,6495
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,4850
Geschlecht	männlich, weiblich	0,6753
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,7875
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,0315
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,7508
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,8019
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,3822
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,2255
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,5434
PD-L1 Status I	≥ 5 %, < 5 %	0,3077
PD-L1 Status II	≥ 1 %, < 1 %	0,2094
PD-L1 Status III	≥ 10 %, < 10 %	0,9724
CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1		
Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.		
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.		
(2) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		

Für den Endpunkt „Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch geführt haben“ ergab sich in der Studie CA209-025 kein Hinweis (p -Wert $< 0,2$) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Es ergab sich jedoch ein Beleg (p -Wert $< 0,05$) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Ethnie II. Diese wird im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus CA209-025 – Zeit bis zum Auftreten des Therapieabbruchs aufgrund von UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ⁽³⁾
Alle Patienten	406	72 (17,7)	N.A. [26,74; N.A.]	397	82 (20,7)	N.A. [24,61; N.A.]	0,67 [0,49; 0,93] 0,0148	
Ethnie II								0,0315
Weiß	350	66 (18,9)	N.A. [25,10; N.A.]	356	68 (19,1)	N.A. [24,61; N.A.]	0,78 [0,55; 1,09] 0,1441	
Andere	56	6 (10,7)	27,20 [N.A.; N.A.]	41	14 (34,1)	N.A. [7,20; N.A.]	0,23 [0,08; 0,64] 0,0021	
<p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards. (2) Unstratifizierter log-rank-Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Beide Subgruppen zeigten ein Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab analog der Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung Weiß wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Insgesamt liegt eine geringe Zahl an Patienten mit Ereignis vor, insbesondere in der Subgruppe Weiß ist in beiden Behandlungsarmen der Median noch nicht erreicht. Aus diesem Grund ist hier von einer zu geringen Power im Hinblick auf die Subgruppen auszugehen, was sich in der Breite des Konfidenzintervalls widerspiegelt.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche UE aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Treated Population (alle behandelten Patienten)⁽²⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,2812
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,9628
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,2825
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,9169
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,0655
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,1205
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,2054
Geschlecht	männlich, weiblich	0,2312
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,0051
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,0034
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,0037
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,9583
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,7473
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,4523
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,4698
PD-L1 Status I	≥ 5 %, < 5 %	0,1538
PD-L1 Status II	≥ 1 %, < 1 %	0,8852
PD-L1 Status III	≥ 10 %, < 10 %	0,3660
<p>CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p>Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.</p> <p>Ausgeschlossene Terme waren: Gutartige und bösartige Neoplasmen und nicht spezifizierte Neoplasmen.</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>(2) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p>		

Für den Endpunkt „Jegliches UE – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Hauptanalyse 2) ergaben sich in der Studie CA209-025 drei Hinweise (p-Wert < 0,2) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Alterskategorie II, Alterskategorie III und PD-L1 Status I. Darüber hinaus ergaben sich drei Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Ethnie I, Ethnie II und Karnofsky Performance Index. Diese werden im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche UE aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ⁽³⁾
Alle Patienten	406	398 (98,0)	0,39 [0,26; 0,49[397	385 (97,0)	0,26 [0,23; 0,33]	0,82 [0,71; 0,95] 0,0046	
Alterskategorie II								0,0655
< 75 Jahre	372	364 (97,8)	0,39 [0,30; 0,49]	358	348 (97,2)	0,26 [0,23; 0,33]	0,79 [0,68; 0,92] 0,0014	
≥ 75 Jahre	34	34 (100,0)	0,31 [0,07; 0,49]	39	37 (94,9)	0,36 [0,13; 0,53]	1,27 [0,79; 2,03] 0,3517	
Alterskategorie III								0,1205
< 65 Jahre	254	247 (97,2)	0,39 [0,30; 0,49]	231	223 (96,5)	0,26 [0,26; 0,36]	0,84 [0,70; 1,01] 0,0440	
≥ 65 Jahre < 75 Jahre	118	117 (99,2)	0,36 [0,26; 0,49]	127	125 (98,4)	0,26 [0,16; 0,33]	0,71 [0,55; 0,91] 0,0077	
≥ 75 Jahre	34	34 (100,0)	0,31 [0,07; 0,49]	39	37 (94,9)	0,36 [0,13; 0,53]	1,27 [0,79; 2,03] 0,3517	
Ethnie I								0,0051
Weiß	350	343 (98,0)	0,36 [0,26; 0,46]	356	344 (96,6)	0,30 [0,26; 0,36]	0,88 [0,76; 1,03] 0,0779	
Schwarz/afro- amerikanisch	1	1 (100,0)	0,10 [N.A.; N.A.]	4	4 (100,0)	0,25 [0,03; 2,00]	3,46 [0,22; 55,78] 0,3508	
Asiatisch	42	41 (97,6)	0,69 [0,26; 0,95]	30	30 (100,0)	0,20 [0,10; 0,30]	0,30 [0,17; 0,53] < 0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Andere	13	13 (100,0)	0,13 [0,03; 0,46]	7	7 (100,0)	0,26 [0,13; 0,36]	0,83 [0,30; 2,28] 0,7878	
Ethnie II								0,0034
Weiß	350	343 (98,0)	0,36 [0,26; 0,46]	356	344 (96,6)	0,30 [0,26; 0,36]	0,88 [0,76; 1,03] 0,0779	
Nicht-weiß	56	55 (98,2)	0,48 [0,20; 0,82]	41	41 (100,0)	0,26 [0,13; 0,26]	0,44 [0,28; 0,70] 0,0003	
Karnofsky Performance Index								0,0037
90 % - 100 %	273	267 (97,8)	0,46 [0,33; 0,49]	256	249 (97,3)	0,26 [0,23; 0,33]	0,73 [0,61; 0,87] 0,0002	
< 90 %	133	131 (98,5)	0,23 [0,13; 0,33]	141	136 (96,5)	0,30 [0,23; 0,36]	1,12 [0,88; 1,43] 0,3915	
PD-L1 Status I								0,1538
≥ 5 %	43	43 (100,0)	0,20 [0,07; 0,49]	39	37 (94,9)	0,23 [0,07; 0,46]	1,19 [0,76; 1,87] 0,4173	
< 5 %	324	316 (97,5)	0,39 [0,26; 0,49]	335	325 (97,0)	0,26 [0,23; 0,33]	0,79 [0,67; 0,92] 0,0018	
Nicht quantifizierbar	39	39 (100,0)	0,46 [0,23; 0,79]	23	23 (100,0)	0,30 [0,20; 0,39]	0,70 [0,41; 1,19] 0,1737	

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = Schwere unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.

Ausgeschlossene Terme waren: Gutartige und bösartige Neoplasmen und nicht spezifizierte Neoplasmen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
Alle Patienten/ Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ⁽³⁾
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards. (2) Unstratifizierter log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I, Ethnie II und Karnofsky Performance ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf die Merkmale Ethnie I und Ethnie II zeigten sich mehrheitlich gleichgerichtete Effektschätzer analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung Asiatisch (Ethnie I) und Nicht-Weiß (Ethnie II) wiesen statistisch signifikante Ergebnisse auf. Die Merkmalsausprägung Weiß zeigte einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch zeigten fast alle der Patienten ein Ereignis, und die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten sind für alle Subgruppen und beide Behandlungsarme kleiner als einen Monat. Die Ergebnisse der weiteren Merkmalsausprägungen sind aufgrund der kleinen Patientenzahlen als Zufallseffekte zu betrachten.

Im Hinblick auf das Merkmal Karnofsky Performance Index ergab sich ein heterogenes Bild. Die Merkmalsausprägung $< 90\%$ zeigte einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Merkmalsausprägung $90\% - 100\%$ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Jedoch zeigten fast alle der Patienten ein Ereignis, und die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten sind für beide Subgruppen und beide Behandlungsarme kleiner als einen Monat. Somit ist davon auszugehen, dass es sich um einen Zufallseffekt handelt.

Für die Subgruppenmerkmale Alterskategorie II, Alterskategorie III und PD-L1 Status I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf die Subgruppenmerkmale Alterskategorie II und Alterskategorie III zeigten sich in der Merkmalsausprägung < 75 Jahre und ≥ 65 Jahre < 75 Jahre statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab, analog zur Gesamtpopulation. Für die weiteren Merkmalsausprägungen lagen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor. Aufgrund kleiner Patientenzahlen der Ausprägung ≥ 75 Jahre sind diese Ergebnisse als Zufallsbefunde zu sehen.

Im Hinblick auf das Subgruppenmerkmal PD-L1 Status I ergab sich ein heterogenes Bild. Für die Merkmalsausprägung $\geq 5\%$ ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Effekt. Ein breites Konfidenzintervall und kleine Patientenzahlen lassen einen Zufallseffekt annehmen. Die Merkmalsausprägung $< 5\%$ zeigt einen Effekt analog zur Gesamtpopulation.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 4-57: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Treated Population (alle behandelten Patienten)⁽²⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,2425
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,5431
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,9503
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,5699
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,6068
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,8118
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,9550
Geschlecht	männlich, weiblich	0,1196
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,7701
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,8515
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,2042
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,5491
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,1126
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,2831
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,2068
PD-L1 Status I	≥ 5 %, < 5 %	0,7785
PD-L1 Status II	≥ 1 %, < 1 %	0,9398
PD-L1 Status III	≥ 10 %, < 10 %	0,5899
<p>CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</p> <p>Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.</p> <p>Ausgeschlossene Terme waren: Gutartige und bösartige Neoplasmen und nicht spezifizierte Neoplasmen.</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>(2) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p>		

Für den Endpunkt „UE Grad 3-4 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Hauptanalyse 2)“ ergaben sich in der Studie CA209-025 zwei Hinweise (p -Wert $< 0,2$) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Geschlecht und Zytokin-Vorbehandlung. Darüber hinaus ergaben sich keine Belege (p -Wert $< 0,05$) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Die aufgetretenen Hinweise werden im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE Grad 3-4 aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten	406	246 (60,6)	6,93 [6,14; 8,97]	397	266 (67,0)	3,68 [2,79; 4,57]	0,66 [0,56; 0,79] < 0,0001	
Geschlecht								0,1196
Männlich	312	181 (58,0)	8,08 [6,44; 11,99]	293	199 (67,9)	3,71 [2,73; 4,70]	0,62 [0,50; 0,76] < 0,0001	
Weiblich	94	65 (69,1)	4,86 [3,98; 7,36]	104	67 (64,4)	3,65 [2,50; 5,55]	0,83 [0,59; 1,17] 0,2907	
Zytokin-Vorbehandlung								0,1126
Ja	68	40 (58,8)	6,41 [4,21; 14,59]	71	53 (74,6)	1,87 [1,41; 2,99]	0,51 [0,33; 0,77] 0,0011	
Nein	338	206 (60,9)	7,36 [6,14; 10,61]	326	213 (65,3)	4,34 [3,25; 5,09]	0,70 [0,58; 0,85] 0,0003	
<p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; SUE = Schwere unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se) Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Ausgeschlossene Terme waren: Gutartige und bösartige Neoplasmen und nicht spezifizierte Neoplasmen.</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards. (2) Unstratifizierter log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

Für das Subgruppenmerkmale Geschlecht und Zytokin-Vorbehandlung ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Im Hinblick auf die Subgruppenmerkmale Geschlecht und Zytokin-Vorbehandlung zeigten sich für alle Subgruppen Ergebnisse zugunsten von Nivolumab analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung Weiblich zeigte aufgrund der kleineren Patientenzahl und dem damit verbundenen weiteren Konfidenzintervall keine statistische Signifikanz.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 4-59: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Treated Population (alle behandelten Patienten)⁽²⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,6864
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,5179
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,9094
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,3643
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,2529
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,4636
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,2940
Geschlecht	männlich, weiblich	0,0434
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,8730
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,8049
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,4768
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,2002
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,6347
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,4974
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,3095
PD-L1 Status I	≥ 5 %, < 5 %	0,8008
PD-L1 Status II	≥ 1 %, < 1 %	0,7525
PD-L1 Status III	≥ 10 %, < 10 %	0,4540
<p>CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</p> <p>Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.</p> <p>Ausgeschlossene Terme waren: Gutartige und bösartige Neoplasmen und nicht spezifizierte Neoplasmen.</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>(2) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p>		

Für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (Hauptanalyse 2)“ ergaben sich in der Studie CA209-025 keine Hinweise (p-Wert < 0,2) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Es ergab sich jedoch ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Geschlecht. Dieser wird im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ⁽³⁾
Alle Patienten	406	197 (48,5)	13,44 [10,09; 17,25]	397	188 (47,4)	12,98 [10,28; 14,82]	0,91 [0,75; 1,11] 0,3631	
Geschlecht								0,0434
Männlich	312	143 (45,8)	14,32 [10,51; 19,58]	293	145 (49,5)	12,12 [8,28; 13,44]	0,81 [0,64; 1,02] 0,0760	
Weiblich	94	54 (57,4)	9,26 [4,93; 13,67]	104	43 (41,3)	14,29 [10,28; N.A.]	1,30 [0,87; 1,94] 0,1990	
<p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE = Schwere unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.</p> <p>Ausgeschlossene Terme waren: Gutartige und bösartige Neoplasmen und nicht spezifizierte Neoplasmen.</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards.</p> <p>(2) Unstratifizierter log-rank Test.</p> <p>(3) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg auf eine Interaktion.

Beide Subgruppen zeigten statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Tabelle 4-61: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ⁽¹⁾
		Nivolumab vs. Everolimus
All Treated Population (alle behandelten Patienten)⁽²⁾		
MSKCC-Score (CRF)	günstig, intermediär, ungünstig	0,8862
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)	1, 2	0,1390
Region	USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt	0,7472
Alterskategorie I	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	0,8901
Alterskategorie II	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,9687
Alterskategorie III	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	0,9832
Alterskategorie IV	< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 und < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre	0,8479
Geschlecht	männlich, weiblich	0,6057
Ethnie I	weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere	0,9997
Ethnie II	weiß, nicht-weiß	0,1761
Karnofsky Performance Index	90 % - 100 %, < 90 %	0,7530
Raucherstatus	ja, nein/unbekannt	0,6223
Zytokin-Vorbehandlung	ja, nein	0,1717
Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischen Regime	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr	0,4231
Heng-Kriterien	günstig, intermediär, ungünstig	0,4337
PD-L1 Status I	≥ 5 %, < 5 %	0,2450
PD-L1 Status II	≥ 1 %, < 1 %	0,2321
PD-L1 Status III	≥ 10 %, < 10 %	0,7125
<p>CRF = Case Report Form; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p>Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Ausgeschlossene Terme waren: Gutartige und bösartige Neoplasmen und nicht spezifizierte Neoplasmen.</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>(2) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p>		

Für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch geführt haben – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE (Hauptanalyse 2)“ ergaben sich in der Studie CA209-025 drei Hinweise (p-Wert < 0,2) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF), Ethnie II und Zytokin-Vorbehandlung. Darüber hinaus ergaben sich keine Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen. Die aufgetretenen Hinweise werden im Folgenden dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus CA209-025 – Progressionsbereinigte Analyse für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE (Hauptanalyse 2: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Alle Patienten/ Subgruppen	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	406	55 (13,5)	N.A. [26,74; N.A.]	397	76 (19,1)	N.A. [24,61; N.A.]	0,55 [0,39; 0,78] 0,0008	
Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF)								0,1390
1	314	46 (14,6)	N.A. [26,74; N.A.]	303	54 (17,8)	N.A. [24,61; N.A.]	0,64 [0,43; 0,96] 0,0295	
2	89	9 (10,1)	N.A. [25,10; N.A.]	94	22 (23,4)	N.A. [16,16; N.A.]	0,34 [0,15; 0,73] 0,0040	
Ethnie II								0,1761
Weiß	350	49 (14,0)	N.A. [25,10; N.A.]	356	64 (18,0)	N.A. [24,61; N.A.]	0,61 [0,42; 0,89] 0,0091	
Nicht-weiß	56	6 (10,7)	27,20 [N.A.; N.A.]	41	12 (29,3)	N.A. [13,93; N.A.]	0,27 [0,09; 0,76] 0,0081	
Zytokin-Vorbehandlung								0,1717
Ja	68	11 (16,2)	26,74 [24,87; 27,20]	71	9 (12,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,87 [0,34; 2,20] 0,7721	
Nein	338	44 (13,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	326	67 (20,6)	N.A. [24,61; N.A.]	0,51 [0,34; 0,74] 0,0004	
<p>CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE = Schwere unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>Dargestellt werden alle Ereignisse, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.</p> <p>Ausgeschlossene Terme waren: Gutartige und bösartige Neoplasmen und nicht spezifizierte Neoplasmen.</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus	
Alle Patienten/ Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten SUE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]⁽¹⁾ p-Wert⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests⁽³⁾
<p>(2) Unstratifizierter log-rank Test.</p> <p>(3) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

Für die Subgruppenmerkmale Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF), Ethnie II und Zytokin-Vorbehandlung ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Alle Subgruppen zeigen gleichgerichtete Effekte zu Gunsten von Nivolumab analog zur Gesamtpopulation. Im Hinblick auf die Subgruppenmerkmale Anzahl antiangiogenetischer Vorbehandlungen (CRF), Ethnie II und Zytokin-Vorbehandlung zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab. Die Merkmalsausprägung Ja (Zytokin-Vorbehandlung) wies einen statistisch nicht signifikanten Effekt auf. Dieser ist auf kleinere Patientenzahlen und das damit verbundene weitere Konfidenzintervall zurückzuführen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Eine Zusammenfassung aller Subgruppenergebnisse (Beleg, Hinweis oder keines von beiden) findet sich in Tabelle 4-38. Insgesamt ergaben sich 11 Belege für und 22 Hinweise auf Interaktion.

Das Subgruppenmerkmal Alterskategorie II (< 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) wies für einige Endpunkte Hinweise auf eine Interaktion mit der Behandlung auf. Diese lassen sich auf kleine Patientenzahlen in der Gruppe der Patienten ≥ 75 Jahre zurückführen. Zudem überlappen die Konfidenzintervalle der Merkmalsausprägungen in jedem Fall, so dass kein Hinweis auf separierte Gruppen vorliegt.

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht zeigten sich ebenfalls vereinzelt Hinweise auf bzw. ein Beleg für eine Interaktion. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen der Gesamtpopulation zu Gunsten von Nivolumab waren auch die Effektschätzer beider Subgruppen in jedem Fall gleichgerichtet zu Gunsten von Nivolumab analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung Weiblich wies aufgrund der kleineren Zahl von Patienten statistisch nicht signifikante Ergebnisse auf. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigten beide Subgruppen statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation. Ein Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen und der Gesamtpopulation liegt dementsprechend nicht vor.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Ethnie II wurde für einige Endpunkte Hinweise auf und Belege für eine Interaktion mit der Behandlung gefunden. Die Effektschätzer der Gruppe Weiß, und damit der für Deutschland relevanten Gruppe, sind jedoch in allen Fällen gleichgerichtet analog zur Gesamtpopulation. Zudem weisen die Merkmalsausprägungen

Schwarz/afroamerikanisch, Asiatisch und Andere sehr kleine Patientenzahlen auf, so dass hier von einem Zufallseffekt auszugehen ist.

Insgesamt stehen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Einklang mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In der randomisierten kontrollierten Studie CA209-025 wurde in parallelen Gruppen die Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie untersucht. Hierbei zeigten sich die im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse.

Ergebnisse

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigte sich in CA209-025 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Nivolumab vs. Everolimus HR: 0,73 [95 %-KI: 0,60; 0,89], $p = 0,0018$. Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Nivolumab um 27 % gegenüber Everolimus gesenkt wurde.

Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,00 Monate [95 %-KI: 21,75; N.A.] und in der Everolimus-Gruppe 19,55 Monate [95 %-KI: 17,64; 23,06]. Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 5,45 Monaten gegenüber den Patienten in der Everolimus-Gruppe auf.

Die 1-Jahres-Überlebensraten bestätigten mit 76,0 % [95 %-KI: 71,5; 79,9] in der Nivolumab-Gruppe verglichen mit der Everolimus-Gruppe mit 66,7 % [95 %-KI: 61,8; 71,0] die Überlegenheit von Nivolumab. Es zeigte sich damit ein konsistenter Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber der ZVT Everolimus. Diese Ergebnisse werden zusätzlich durch die Analyse der ORR und des PFS unterstützt. Nivolumab ist damit der erste Wirkstoff, der in der Indikation des vorbehandelten Nierenzellkarzinoms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichstherapie belegt.

Verbesserung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS (Morbidität)

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse der Morbiditäts-Endpunkte (krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS) wurde eine Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome auf Basis der validierten MID von 2 Punkten durchgeführt. Für den Summenwert des FKSI-DRS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab (Nivolumab vs. Everolimus HR: 0,64 [95 %-KI: 0,54; 0,76], $p = < 0,001$). Dies bedeutet eine patientenrelevante Reduktion des Risikos der Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um 36 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus.

Die Sensitivitätsanalyse (gemischtes Modell für wiederholte Messungen, MMRM) bestätigt dieses Ergebnis. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in LS-Means (*least square means*): Summenwert: 1,7 [95 %-KI: 1,2; 2,1], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: 0,56 [95 %-KI: 0,41; 0,72]. Auch für die Einzelkomponenten Gewicht, Energie, Fatigue und Kurzatmigkeit gemäß FKSI-DRS zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Gewicht: Differenz in LS-Means: $-0,28$ [95 %-KI: $-0,36$; $-0,20$], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: $-0,52$ [95 %-KI: $-0,67$; $-0,37$]; Energie: Differenz in LS-Means: $-0,32$ [95 %-KI: $-0,43$; $-0,21$], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: $-0,43$ [95 %-KI: $-0,59$; $-0,28$]; Fatigue: Differenz in LS-Means: $-0,30$ [95 %-KI: $-0,41$; $-0,19$], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz in Hedges'g: $-0,41$ [95 %-KI: $-0,56$; $-0,26$]; Kurzatmigkeit: Differenz in LS-Means: $-0,28$ [95 %-KI: $-0,39$; $-0,18$], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz in Hedges'g: $-0,40$ [95 %-KI: $-0,55$; $-0,25$]. Für die Endpunkte Schmerzen, Husten, Fieber und Hämaturie zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) jeweils ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Unterschied gemäß MMRM Hedges'g zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in den LS-Means: Schmerzen: $-0,14$ [95 %-KI: $-0,24$; $-0,03$], $p = 0,011$, Husten: $-0,23$ [95 %-KI: $-0,33$; $-0,13$], $p < 0,001$, Fieber: $-0,08$ [95 %-KI: $-0,12$; $-0,03$], $p = 0,001$, Hämaturie: $-0,03$ [95 %-KI: $-0,05$; $-0,00$], $p = 0,045$. Einzig Knochenschmerz zeigte ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des FKSI-DRS-Summenwertes dargestellt. Die Werte der Nivolumab-Gruppe lagen für den FKSI-DRS-Summenwert bereits in Woche 4 statistisch signifikant über denen der Everolimus-Gruppe. Nivolumab zeigt zudem ab Woche 20 eine statistisch signifikante Verbesserung des FKSI-DRS-Summenwertes im Vergleich zu Studienbeginn.

Verbesserung der Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben)

In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich für den EQ-5D-Index-Wert und den EQ-5D-VAS ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Everolimus:

- EQ-5D-Index-Wert 0,67 [95 %-KI: 0,56; 0,81], $p < 0,001$
- EQ-5D-VAS 0,68 [95 %-KI: 0,57; 0,82], $p < 0,001$

Dies bedeutet eine patientenrelevante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der Lebensqualität um 33 % bzw. 32 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe 3,7 bzw. 3 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe.

Im gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM, Sensitivitätsanalyse) ergaben sich folgende Ergebnisse: Für den Visuellen Analogskalenwert (VAS) zeigte sich auch hier ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in LS-Means (*least square means*): VAS: 5,7 [95 %-KI: 3,8; 7,7], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz (SMD) als Hedges'g: 0,44 [95 %-KI: 0,28; 0,59]. Die Skalen EQ-5D-Index-Wert, Beweglichkeit/Mobilität, alltägliche Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit zeigten statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab, jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Everolimus-Gruppe: Differenz in den LS-Means: Index-Wert: 0,044 [95 %-KI: 0,020; 0,068], $p < 0,001$. Auch für die Einzelkomponenten Beweglichkeit/Mobilität, Alltägliche Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse: Beweglichkeit/Mobilität: $-0,08$ [95 %-KI: $-0,12$; $-0,03$], $p = 0,001$, Alltägliche Tätigkeiten $-0,11$ [95 %-KI: $-0,16$; $-0,05$], $p < 0,001$, Angst/Niedergeschlagenheit: $-0,05$ [95 %-KI: $-0,10$; $-0,00$], $p = 0,031$. Die Komponenten Selbstversorgung und Schmerz/körperliche Beschwerden zeigten statistisch nicht signifikante Ergebnisse.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Wertes und des EQ-5D-VAS dargestellt. Der EQ-5D-Index-Wert zeigte eine kontinuierliche Verbesserung in der Nivolumab-Gruppe über den Zeitverlauf, und im Vergleich zu Everolimus an vielen Zeitpunkten mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Der Wert des EQ-5D-VAS zeigte bereits ab Woche 4 einen deutlichen Vorteil der Nivolumab-Gruppe gegenüber der Everolimus-Gruppe. Während in der Nivolumab-Gruppe eine kontinuierliche Verbesserung über den Zeitverlauf auftrat, blieben die Werte der Everolimus-Gruppe bis auf kleine Ausreißer konstant im negativen Bereich.

Verbesserung der Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Hauptanalyse 1: mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) zeigten sich gegenüber Everolimus für die meisten UE-Kategorien (jegliches UE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE) statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab: Jegliches UE: 0,80 [95 %-KI: 0,69; 0,93], $p = 0,0012$, UE Grad 3-4: 0,63 [95 %-KI: 0,52; 0,75], $p < 0,0001$, Therapieabbruch wegen UE: 0,63 [95 %-KI: 0,45; 0,87], $p = 0,0056$. Für das Auftreten von SUE wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt.

Das Risiko für das Auftreten eines UE, eines UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE wurde durch Nivolumab um 20 %, 37 % bzw. 37 % gegenüber Everolimus gesenkt. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,09 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe: Nivolumab vs. Everolimus für UE Grad 3-4: 6,74 vs. 3,65.

Die progressionsbereinigte Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines jeglichen UE, eines UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE zeigten – analog zur Hauptanalyse 1 – einen signifikanten Vorteil für Nivolumab gegenüber Everolimus: Jegliches UE: 0,80 [95 %-KI: 0,69; 0,92], $p = 0,0011$, UE Grad 3-4: 0,64 [95 %-KI: 0,53; 0,76], $p < 0,0001$, Therapieabbruch wegen UE: 0,51 [95 %-KI: 0,36; 0,74], $p = 0,0002$. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht ebenfalls kein Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Everolimus-Gruppe.

Das Risiko für das Auftreten eines jeglichen UE, eines UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE wurde in der Hauptanalyse 2 durch Nivolumab um 20 %, 36 %, bzw. 49 % gegenüber Everolimus gesenkt. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,25 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse 2 die Ergebnisse der Hauptanalyse 1, so dass nicht von einer Beeinflussung durch die Erfassung von Progressen der Grunderkrankung auf das Ergebnis ausgegangen werden kann.

Auch die Zusatzanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) bestätigt die Ergebnisse für die UE. Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NW zeigten sich gegenüber Everolimus für die NW-Kategorien jegliche NW, NW Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab mit einer Risikoreduktion um 26 % bis 65 %. Die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines irUE, obwohl aufgrund des Wirkmechanismus nur für Nivolumab zu erwarten, zeigten für jegliche irUE sogar einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab gegenüber Everolimus (Risikoreduktion um 26 %; 1,18 Monate längere mediane Zeit bis zum ersten Auftreten). Für alle anderen irUE-Endpunkte zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene sollten eine Reihe von Limitationen (IQWiG 2015a) berücksichtigt werden. So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Ein p -Wert von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 20 % der für Studie CA209-025 durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Hinweis auf Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 207 durchgeführten Interaktionstests (15 Subgruppen bei 12 Endpunkten und 3 Subgruppen bei 9 Endpunkten) bedeutet dies, dass 41,4 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind.

Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 207 durchgeführten Interaktionstests waren demnach 10,35 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Des Weiteren ist insbesondere durch das Aufteilen der Studienpopulation in kleinere Untergruppen die Studie CA209-025 nicht dahingehend gepowert, um Überlegenheit von Nivolumab vs. Everolimus in den Subgruppen aufzudecken (B-MS 2015a). Daher sind die Ergebnisse insbesondere dann nicht interpretierbar, wenn bestimmte Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist. Dies trifft insbesondere auf die folgende gruppierende Variable zu, die Ausprägungen mit weniger als 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufweist:

- Ethnie I

Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege bzw. Hinweise auf eine Interaktion. Die Ergebnisse waren in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation; daneben gab es einige Zufallsbefunde, die nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunktkategorien eine Interaktion zeigten. Auch gibt es hier keine medizinische Rationale für von der Gesamtpopulation abweichende Ergebnisse für einzelne Subgruppen von Patienten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Das Subgruppenmerkmal Alterskategorie II (< 75 Jahre; \geq 75 Jahre) wies für einige Endpunkte Hinweise auf eine Interaktion mit der Behandlung auf. Diese lassen sich auf kleine Patientenzahlen in der Gruppe der Patienten \geq 75 Jahre zurückführen.

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht zeigten sich ebenfalls vereinzelt Hinweise auf bzw. ein Beleg für eine Interaktion. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen der Gesamtpopulation zu Gunsten von Nivolumab waren auch die Effektschätzer beider Subgruppen in jedem Fall gleichgerichtet zu Gunsten von Nivolumab analog zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägung Weiblich wies aufgrund der kleineren Zahl von Patienten statistisch nicht signifikante Ergebnisse auf. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigten beide Subgruppen statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation. Ein Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen und der Gesamtpopulation liegt dementsprechend nicht vor.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Ethnie II wurde für einige Endpunkte Hinweise auf und Belege für eine Interaktion mit der Behandlung gefunden. Die Effektschätzer der Gruppe Weiß, und damit der für Deutschland relevanten Gruppe, sind jedoch in allen Fällen gleichgerichtet, analog zur Gesamtpopulation. Zudem weisen die Merkmalsausprägungen Schwarz/afroamerikanisch, Asiatisch und Andere sehr kleine Patientenzahlen auf, so dass hier von einem Zufallseffekt auszugehen ist.

Insgesamt stehen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Einklang mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation. Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu Everolimus profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Everolimus bei der Population der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie herangezogen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische*

Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-63: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-003	nein	ja	Behandlungsphase abgeschlossen, Nachbeobachtungsphase laufend	Aktive Behandlung bis zu 96 Wochen oder 48 Dosen; Beenden der Studie bei Progression der Erkrankung oder klinischer Verschlechterung oder nicht akzeptabler Toxizität. <u>Follow-up:</u> -UE: Bis zu 48 Wochen; 14 Extensionskohorten -Überlebens-follow-up: alle drei Monate <u>Datenschnitt für die primäre Endpunktanalyse:</u> 04.02.2013 <u>Datenschnitt für das aktualisierte Überlebens-Follow-up:</u> 17.09.2013	Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), Nierenzellkarzinom (RCC), Kolonkarzinom (CRC), Melanom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC); kleinzelliges Lungenkarzinom Arm A: Nivolumab 0,1 mg/kg Arm B: Nivolumab 0,3 mg/kg Arm C: Nivolumab 1 mg/kg Arm D: Nivolumab 3 mg/kg Arm E: Nivolumab 10 mg/kg
CA209-009	nein	ja	Randomisierte Phase abgeschlossen, Nachbeobachtungsphase laufend	Behandlung bis Progression oder nicht akzeptabler Toxizität	Vorbehandelte/ unvorbehandelte Patienten

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				<p><u>Follow-up:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - UE: 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation - Patient hat Studie aus anderem Grund als Progression abgebrochen: alle sechs Wochen (12 Monate), danach alle 12 Wochen bis Progression - Arzneimittelrelatierte Toxizitäten: bis zur Auflösung, bis Erreichen des Wertes von Studienbeginn oder wenn irreversibel - Überlebens-follow-up: alle drei Monate <p><u>Datenschnitt:</u> 12.01.2015</p> <p>Behandlungsdauer [Median, Monate]: Arm A: 21,8 Arm B: 21,1 Arm C: 18,4 Arm D: 28,6</p>	mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, Arm A: Nivolumab 0,3 mg/kg (vorbehandelt) Arm B: Nivolumab 2 mg/kg (vorbehandelt) Arm C: Nivolumab 10 mg/kg (vorbehandelt) Arm D: Nivolumab 10 mg/kg (unbehandelt)
CA209-010	nein	ja	Randomisierte Phase abgeschlossen, Nachbeobachtungsphase laufend	<p>Die Studie endet entweder bei Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen (75 % Todesfälle) oder bei Erreichen der für PFS benötigten Ereignisse (116 Todesfälle oder Progression) und einer zweijährigen Nachbeobachtungszeit; je nachdem welcher Punkt eher eintritt.</p> <p><u>Follow-up:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient hat Studie aus anderem Grund als Progression abgebrochen: alle sechs Wochen (12 Monate), danach alle 12 Wochen bis Progression - Arzneimittelrelatierte Toxizitäten: bis zur 	Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom Arm A: Nivolumab 0,3 mg/kg, Arm B: Nivolumab 2 mg/kg, Arm C: Nivolumab 10 mg/kg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				<p>Auflösung, bis Erreichen des Wertes von Studienbeginn oder wenn irreversibel</p> <p>- Überlebens-follow-up: alle drei Monate</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> 15.05.2013</p> <p><u>2. Datenschnitt:</u> 12.03.2015</p>	
CA209-025	ja	ja	Randomisierte Phase abgeschlossen, Extensionsphase laufend	<p>Die Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab.</p> <p><u>Follow-up UE:</u> 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation</p> <p><u>Datenschnitt 18.06.2015 (geplante OS-Interimsanalyse):</u></p> <p><i>Nivolumab</i> Behandlungsdauer [Monate]: Ø 8,85 (< 0,1 – 29,6) Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) [Monate]: Ø 17,03 (0,3 – 30,7)</p> <p><i>Everolimus</i> Behandlungsdauer [Monate]: Ø 6,46 (0,2 – 25,7) Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) [Monate]: Ø 15,49 (0,5 – 31,5)</p>	Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom Arm A: Nivolumab, Arm B: Everolimus
<p>Ø = Durchschnitt; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progressionsfreies Überleben; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-63 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen der Tabelle 4-63 entsprechen dem Stand vom 30.03.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-63 genannten Studien nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CA209-003	Kriterium E5 RCT nicht erfüllt
CA209-009	Kriterium E5 RCT nicht erfüllt
CA209-010	Kriterium E2 zugelassene Dosierung der Intervention nicht erfüllt; Kriterium E5 RCT nicht erfüllt
CA209-025	Kriterium E1 Studienpopulation nicht erfüllt

Es liegen keine vergleichenden Studien mit der Intervention Nivolumab in zugelassener Dosierung vor, die Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom betrachten, die mit Temsirolimus vorbehandelt sind.

Die Begründung für die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von Studien richtet sich nach den Ein- und Ausschlusskriterien für Fragestellung D2 in Tabelle 4-F. Die Begründung für die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung von Studien kann zwischen Tabelle 4-64 und Tabelle 4-2 in Abschnitt 4.3.1.1.1 differieren, da einmal nach direkt vergleichenden Studien und das andere Mal nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht wurde. In Tabelle 4-64 wird nach Studien für indirekte Vergleiche für die Fragestellung D2 (Patienten mit Temsirolimus Vortherapie) gesucht.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

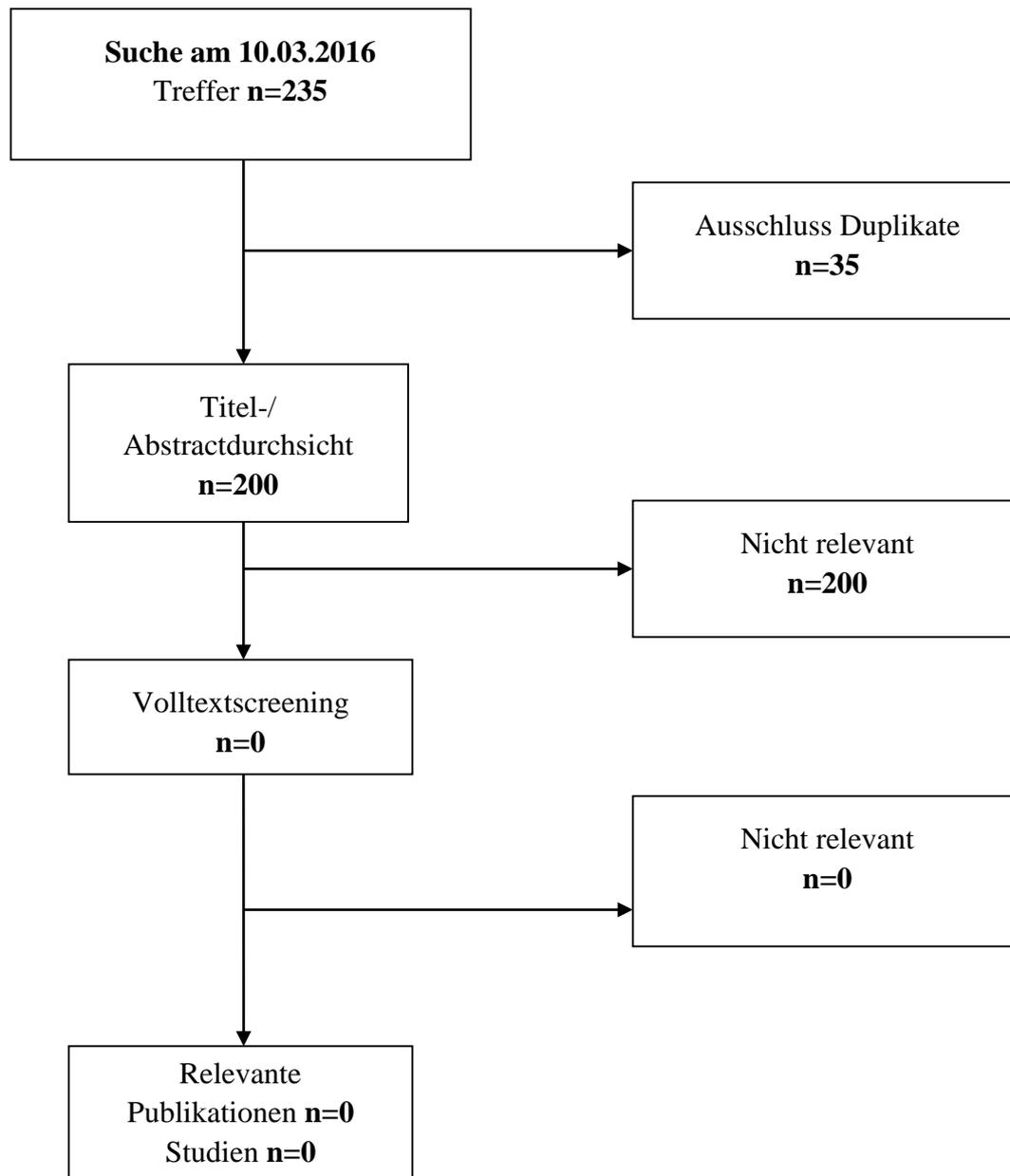


Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 10.03.2016 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in den Cochrane Datenbanken (Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews). Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in der für dieses Dossier relevanten Indikation beschreiben bzw. auf diese verweisen. Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 235 Treffer, von denen n=35 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=200 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=200 Publikationen als nicht relevant eingestuft.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-63) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Tabelle 4-65: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studien- bezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Stu- dien des pharmazeuti- schen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Nicht zutreffend			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Es wurden keine vergleichenden Studien für Patienten mit Temsirolimus-Vortherapie identifiziert. Damit kann kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Fragestellung D2 (Temsirolimus-Vortherapie)

Die Suche in Studienregistern nach relevanten vergleichenden Studien mit der Temsirolimus-vorbehandelten Patienten für einen indirekten Vergleich von Nivolumab mit Sunitinib ergab insgesamt 58 Treffer, von denen keiner als für die Fragestellung relevant eingestuft wurde.

Für Fragestellung D2 konnte folglich kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Eine detaillierte Darstellung der ausgeschlossenen Treffer mit zugehörigen Gründen erfolgt in Anhang 4-D.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-66: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Es wurde keine RCT für indirekte Vergleiche identifiziert.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

4.3.2.1.3 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

4.3.2.1.4 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.4.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie,

2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt Endpunkte – RCT4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.4.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche herangezogen wurden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Entfällt, da keine weiteren Unterlagen herangezogen werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus

Für den direkten Vergleich von Nivolumab vs. Everolimus konnte die RCT CA209-025 identifiziert werden. Die CA209-025 ist eine internationale RCT, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt 4.3.1.2.1). Darüber hinaus war die RCT CA209-025 eine Phase III-Zulassungsstudie.

Die vorliegende Studie CA209-025 entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (G-BA 2015a). Sie wird somit für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3-4 wurde als niedrig eingestuft.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studienpopulation von CA209-025 für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie hoch.

Zusätzlich zur hohen Aussagekraft der Studienergebnisse eignet sich die Studie CA209-025 aus mehreren Gründen als Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus im Anwendungsgebiet:

- Bei onkologischen Indikationen liegt häufig nur eine Phase III-Zulassungsstudie vor, was von der EMA akzeptiert wird (EMA 2013b).
- CA209-025 wurde aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils für die mit Nivolumab behandelten Patienten im Vergleich zu Everolimus basierend auf der formalen Interimsanalyse vorzeitig beendet, damit Patienten nach Beendigung ihrer Everolimus-Behandlung von Nivolumab im Rahmen einer offenen Extensionsphase profitieren können (Abschnitt 4.3.1.2.1).
- Multizentrische Studie mit 146 Zentren (mindestens 10 Zentren gemäß IQWiG).
- Eine Vielzahl von Effektschätzern haben einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$; siehe Tabelle 4-76).
- Konsistente Ergebnisse über alle untersuchten Subgruppen hinweg (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Zusammengefasst ist die Aussagekraft der Nachweise für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie hoch.

D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer Vortherapie mit Temezirolimus, Vergleichstherapie: Sunitinib

In der Zulassungsstudie CA209-025 wurde, gemäß dem weltweit üblichen Standard, Everolimus als Vergleichstherapie gewählt. Ein Einschlusskriterium dieser Studie war, dass die Teilnehmer nicht mit einem mTOR-Inhibitor (u. a. Temezirolimus) vorbehandelt waren, da eine Therapiefolge mTOR-Inhibitor (Everolimus) nach mTOR-Inhibitor (Temezirolimus) nicht empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Da Nivolumab als Immuntherapie einen anderen Wirkmechanismus als Everolimus hat, unterliegt es dieser Beschränkung nicht (siehe Modul 2D und 3.2D). Der Ausschluss von mTOR-Inhibitor-vorbehandelten Patienten aus der Studie CA209-025 begründet sich somit durch die Vergleichstherapie.

Drei weitere publizierte Studien belegen jedoch die Wirksamkeit von Nivolumab in der mit Temezirolimus vorbehandelten Population (Phase II-Studie CA209-010 (Motzer et al. 2015a), Phase I-Studien CA209-009 (Choueiri et al. 2015) und CA209-003 (Topalian et al. 2012)). Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um nicht-kontrollierte Studien, in denen Nivolumab überwiegend nicht in zugelassener Dosierung gegeben wurde. In Studie CA209-010 erhielten $n = 64$ der $N = 167$ Teilnehmer in einer der vorhergehenden Therapielinien einen mTOR-

Inhibitor (B-MS 2013a). In Studie CA209-009 erhielten n = 15 der N = 91 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom einen mTOR-Inhibitor in einer der vorigen Therapielinien (B-MS 2015b). In Studie CA209-003 mit N = 34 Teilnehmern, die an fortgeschrittenem oder rezidivierendem Nierenzellkarzinom erkrankt waren, erhielten n = 7 Teilnehmer einen mTOR-Inhibitor in der Vorgeschichte (B-MS 2013b). Es ist davon auszugehen, dass der hochsignifikante Vorteil in der Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten gegenüber jeder der für die Teilpopulation der Vorbehandelten in Frage kommenden ZVT auch bei Temsirolimus vorbehandelten Patienten erhalten bleibt.

Auch die EMA kommt im CHMP Rapporteurs Joint Assessment Report zu dem Schluss, dass keine Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von Nivolumab bei nicht antiangiogenetischen Vortherapien vorliegen. So geht die EMA davon aus, dass die Art der Vorbehandlung keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des neuen Wirkmechanismus der Checkpoint-Blockade der Immuntherapie Nivolumab hat. Eine Einschränkung der Zulassung ist im Hinblick auf die Vortherapie dementsprechend nicht vorgesehen (EMA 2016a).

Insgesamt birgt die Übertragbarkeit der Ergebnisse von vorbehandelten Patienten auf Temsirolimus vorbehandelten Patienten allerdings ein hohes Verzerrungspotential, da für die Teilpopulation der mit Temsirolimus vorbehandelten Patienten keine RCT vorliegt und kein indirekter Vergleich, aufgrund einer fehlenden Vergleichsstudie, durchführbar ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus

Die in der Studie CA209-025 für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom nach Vortherapie betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Studie CA209-025 (Abschnitt 4.4.1) und ihrer Ergebnisse ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgendermaßen zu klassifizieren:

- Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial bei Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) als Beleg, bei Effektschätzern mit $p \leq 0,05$ aber $\geq 0,001$ als Hinweis.
- Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0,05$) bei großen Effekten (Erhöhung der Ergebnissicherheit gemäß dem IQWiG Methodenpapier (IQWiG 2015a) oder bei Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$; analog zur Ableitung eines Belegs) als Hinweis, anderenfalls als Anhaltspunkt.

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS) und Lebensqualität (gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D) wurde jeweils eine Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung durchgeführt. Auf Basis dieser Analyse wird ein Zusatznutzen für Nivolumab abgeleitet.

In Tabelle 4-76 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Everolimus für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die patientenrelevante Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-025

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Everolimus Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
<i>Gesamtüberleben- Hauptanalyse</i>		
Gesamtüberleben	HR = 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,0018 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 25,00 vs. 19,55 1-Jahres-Überlebensraten: 76,0 % vs. 66,7 % Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung des Gesundheitszustandes/Verkürzung der Krankheitsdauer FKSI-DRS (Morbidität)		
Summenwert	Zeit bis zur Verschlechterung HR = 0,64 [0,54; 0,76], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D (Lebensqualität)		
Index-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR = 0,67 [0,56; 0,81], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Visueller Analogskalenwert (VAS)	Zeit bis zur Verschlechterung HR = 0,68 [0,57; 0,82], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung der Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)</i>		
Jegliches UE	HR = 0,80 [0,69; 0,93], p = 0,0012 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
UE Grad 3-4	HR = 0,63 [0,52; 0,75], p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,96 [0,78; 1,19], p = 0,7191	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,63 [0,45; 0,87], p = 0,0056 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<i>Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)</i>		
Jegliches UE	HR = 0,80 [0,69; 0,92], p = 0,0011 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
UE Grad 3-4	HR = 0,64 [0,53; 0,76], p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,91 [0,74; 1,12], p = 0,3827	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Everolimus Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,51 [0,36; 0,74], p = 0,0002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR = Hazard Ratio; irUE = immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; NW = Nebenwirkungen; RCT = Randomized Controlled Trial; SMD = Standardisierte mittlere Differenzen; SUE = Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse, VAS = Visuelle Analogskala		

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gab es einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,73 [95 %-KI: 0,60; 0,89], p = 0,0018 (Hinweis). Dadurch wurde das Sterberisiko durch Nivolumab beträchtlich, und zwar um 27 % gegenüber Everolimus gesenkt. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Nivolumab-Gruppe 25,00 Monate [95 %-KI: 21,75; N.A.] und war somit 5,45 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe (19,55 Monate [95 %-KI: 17,64; 23,06]). Die 1-Jahres-Überlebensrate bestätigt mit 76,0 % [95 %-KI: 71,5; 79,9] für Nivolumab, verglichen mit 66,7 % [95 %-KI: 61,8; 71,0] in der Everolimus-Gruppe, die Überlegenheit von Nivolumab. Die Daten der Zusatzanalysen Progressionsfreies Überleben (PFS) und Objektive Ansprechrates (ORR) unterstützen diese Ergebnisse. Diese Daten sind vor dem Hintergrund zu bewerten, dass bisher keine andere Prüfsubstanz in einer RCT im vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte (siehe hierzu Abschnitt 3.2.2 von Modul 3).

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben.**

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenwert des FKSI-DRS: HR Nivolumab vs. Everolimus: 0,64 [95 %-KI: 0,54; 0,76], p < 0,001. Dieser Wert ergibt eine beträchtliche Reduktion des Risikos der Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um 36 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus.

Für den FKSI-DRS-Summenwert zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse der Veränderung zu Studienbeginn über die Zeit (MMRM) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in LS-Means (*least square means*): 1,7 [95 %-KI: 1,2; 2,1], p < 0,001, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: 0,56 [95 %-KI: 0,41; 0,72]. Auch für die Einzelkomponenten Gewicht, Energie, Fatigue und Kurzatmigkeit

gemäß FKSI-DRS zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Gewicht: Differenz in LS-Means: $-0,28$ [95 %-KI: $-0,36$; $-0,20$], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: $-0,52$ [95 %-KI: $-0,67$; $-0,37$]; Energie: Differenz in LS-Means: $-0,32$ [95 %-KI: $-0,43$; $-0,21$], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: $-0,43$ [95% KI: $-0,59$; $-0,28$]; Fatigue: Differenz in LS-Means: $-0,30$ [95 %-KI: $-0,41$; $-0,19$], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz in Hedges'g: $-0,41$ [95% KI: $-0,56$; $-0,26$]; Kurzatmigkeit: Differenz in LS-Means: $-0,28$ [95 %-KI: $-0,39$; $-0,18$], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz in Hedges'g: $-0,40$ [95% KI: $-0,55$; $-0,25$]. Für die Endpunkte Schmerzen, Husten, Fieber und Hämaturie zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) jeweils ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Unterschied gemäß MMRM Hedges'g (IQWiG 2015a) zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in den LS-Means: Schmerzen: $-0,14$ [95 %-KI: $-0,24$; $-0,03$], $p = 0,011$, Husten: $-0,23$ [95 %-KI: $-0,33$; $-0,13$], $p < 0,001$, Fieber: $-0,08$ [95 %-KI: $-0,12$; $-0,03$], $p = 0,001$, Hämaturie: $-0,03$ [95 %-KI: $-0,05$; $-0,00$], $p = 0,045$. Einzig Knochenschmerz zeigte ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-76).

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des FKSI-DRS-Summenwertes dargestellt. Die Werte der Nivolumab-Gruppe lagen für den FKSI-DRS-Summenwert bereits in Woche 4 statistisch signifikant über denen der Everolimus-Gruppe. Nivolumab zeigt zudem ab Woche 20 eine statistisch signifikante Verbesserung des FKSI-DRS-Summenwertes im Vergleich zu Studienbeginn.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß FKSI-DRS.**

Verbesserung der Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben)

In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab für den Index-Wert des EQ-5D: HR Nivolumab vs. Everolimus: $0,67$ [95 %-KI: $0,56$; $0,81$], $p < 0,001$. Dies stellt eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) um 33 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus dar. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe 3,7 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe. Für den VAS des EQ-5D zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied: HR Nivolumab vs. Everolimus: $0,68$ [95 %-KI: $0,57$; $0,82$], $p < 0,001$. Dies stellt eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch erhoben) um 32 % durch Nivolumab gegenüber Everolimus dar. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe 3 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe.

Für den Endpunkt Visueller Analogskalenwert (VAS) zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse (MMRM) ein klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab:

Differenz in LS-Means (*least square means*): VAS: 5,7 [95 %-KI: 3,8; 7,7], $p < 0,001$, standardisierte mittlere Differenz als Hedges'g: 0,44 [95 %-KI: 0,28; 0,59]. Für die Endpunkte Beweglichkeit/Mobilität, Alltägliche Tätigkeiten, Angst/Niedergeschlagenheit und EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse jeweils ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Differenz in den LS-Means: Index-Wert: 0,044 [95 %-KI: 0,020; 0,068], $p < 0,001$. Auch für die Einzelkomponenten Beweglichkeit/Mobilität, Alltägliche Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse: Beweglichkeit/Mobilität: $-0,08$ [95 %-KI: $-0,12$; $-0,03$], $p = 0,001$, Alltägliche Tätigkeiten $-0,11$ [95 %-KI: $-0,16$; $-0,05$], $p < 0,001$, Angst/Niedergeschlagenheit: $-0,05$ [95 %-KI: $-0,10$; $-0,00$], $p = 0,031$. Die Endpunkte Selbstversorgung und Schmerz/körperliche Beschwerden wiesen keine statistische Signifikanz auf (Tabelle 4-76).

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Wertes und des EQ-5D-VAS dargestellt. Der EQ-5D-Index-Wert zeigte eine kontinuierliche Verbesserung in der Nivolumab-Gruppe über den Zeitverlauf, und im Vergleich zu Everolimus an vielen Zeitpunkten mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Der Wert des EQ-5D-VAS zeigte bereits ab Woche 4 einen deutlichen Vorteil der Nivolumab-Gruppe gegenüber der Everolimus-Gruppe. Während in der Nivolumab-Gruppe eine kontinuierliche Verbesserung über den Zeitverlauf auftrat, blieben die Werte der Everolimus-Gruppe bis auf kleine Ausreißer konstant im negativen Bereich.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D.**

Verbesserung der Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (UE bis 30 Tage nach Behandlungsende mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE gab es durchweg eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Everolimus-Gruppe: Jegliches UE: 0,80 [95 %-KI: 0,69; 0,93], $p = 0,0012$, UE Grad 3-4: 0,63 [95 %-KI: 0,52; 0,75], $p < 0,0001$, Therapieabbruch wegen UE: 0,63 [95 %-KI: 0,45; 0,87], $p = 0,0056$. Nivolumab senkte damit das Risiko für das Auftreten eines jeglichen UE um 20 %, für das Auftreten von UE Grad 3-4 sogar um 37 % und für Therapieabbruch wegen UE um 37 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,09 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe: Nivolumab vs. Everolimus für UE Grad 3-4: 6,74 vs. 3,65 Monate. Der Endpunkt schwerwiegende UE wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Everolimus-Gruppe auf (Tabelle 4-76).

Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung gab es ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Everolimus-Gruppe: Jegliches UE: 0,80 [95 %-KI: 0,69; 0,92], $p = 0,0011$, UE Grad 3-4: 0,64 [95 %-KI: 0,53; 0,76], $p < 0,0001$, Therapieabbruch wegen UE: 0,51 [95 %-KI: 0,36; 0,74], $p = 0,0002$. Nivolumab senkte das Risiko für das Auftreten eines jeglichen UE um 20 %, für das Auftreten von UE Grad 3-4 um 36 % und für Therapieabbruch wegen UE um 49 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 3,25 Monate länger als in der Everolimus-Gruppe: Nivolumab vs. Everolimus für UE Grad 3-4: 6,93 vs. 3,68 Monate. Der Endpunkt schwerwiegende UE wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Everolimus-Gruppe auf (Tabelle 4-76). Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse 2 die Ergebnisse der Hauptanalyse 1, so dass nicht von einer Beeinflussung durch die Erfassung von Progressen der Grunderkrankung auf das Ergebnis ausgegangen werden kann.

Diese Ergebnisse werden durch die Zusatzanalyse 1 (Arzneimittelnebenwirkungen, NW) und Zusatzanalyse 2 (irUE) bestätigt. Für die Endpunkte jegliche NW, NW Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen NW ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab (HR und p-Werte siehe Tabelle 4-76). Die Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines irUE (Zusatzanalyse 2), obwohl aufgrund des Wirkmechanismus nur für Nivolumab zu erwarten, zeigten für jegliche irUE sogar einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab gegenüber Everolimus. Für alle anderen irUE-Endpunkte zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau ergibt sich für **UE Grad 3-4 ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** und für **Therapieabbruch wegen UE ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Für den Endpunkt **jegliche UE ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** und für den Endpunkt **schwerwiegende UE ist kein Zusatznutzen** belegt.

Subgruppenanalysen

Der Zusatznutzen wurde ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten bei allen oben genannten Endpunkten nur vereinzelt Hinweise/Belege auf Effektmodifikation. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Daneben gab es einige Zufallsbefunde, die nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunktkategorien eine Interaktion zeigten. Auch gibt es hier keine medizinische Rationale für von der Gesamtpopulation abweichende Ergebnisse für einzelne Subgruppen von Patienten.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse konsistent zur Gesamtpopulation, so dass der Zusatznutzen von den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet wird.

Zusammenfassung des Zusatznutzens von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie im Vergleich zu Everolimus

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Everolimus sind folgende Ergebnisse maßgeblich (die Kategorie gemäß der AM-NutzenV ist in Klammern angegeben) (Tabelle 4-76):

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben (Mortalität)
- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß FKSI-DRS (Morbidität)
- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D (Lebensqualität)
- Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen (UE Grad 3-4), ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (Therapieabbruch wegen UE) und einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (jegliches UE) von Nivolumab bei der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen. Kein Zusatznutzen belegt für schwerwiegende UE (Verträglichkeit).

Es ergibt sich somit in jeder der vier in der AM-NutzenV genannten Kategorien ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT mit dem Ausmaß beträchtlich, bei den UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE sogar erheblich.

Dies bedeutet einen erheblichen klinisch relevanten Nutzen für eine breite Patientenpopulation, für die keine andere Prüfsubstanz in einer RCT im fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vorbehandlung einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte. Dieser Vorteil wird zum einen durch die Empfehlung des DMC deutlich, den Patienten der Everolimus-Gruppe den Wechsel zur Nivolumab-Gruppe nach der Interimsanalyse zu ermöglichen (B-MS 2015a). Zudem empfiehlt die CHMP die Zulassung von Nivolumab bereits nach sechs Monaten (Einreichung des Zulassungsantrag: September 2015, CHMP-Report: Februar 2016) und sieht die Verlängerung der Marktexklusivität um ein Jahr aufgrund des signifikanten klinischen Nutzens im Vergleich zu bestehenden Therapien als gerechtfertigt (EMA 2016b).

Da für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Nachteil oder ein Schaden von Nivolumab gegenüber Everolimus nachgewiesen wurde, ist die höchste Nutzenkategorie bei Nivolumab gerechtfertigt.

Die gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, da es sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus um eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine Vortherapie mit Temezirolimus erhalten haben, Vergleichstherapie: Sunitinib

Die Wahl der weltweiten Standardtherapie Everolimus für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom als Komparator in der Studie CA209-025 begründet den Ausschluss von Patienten, welche mit einem mTOR-Inhibitor vorbehandelt wurden. Die Wirksamkeit von Nivolumab in der mit Temezirolimus vorbehandelten Population wird jedoch durch weitere publizierte Studien (CA209-010, CA209-009 und CA209-003) belegt (Choueiri et al. 2015; Motzer et al. 2015a; Topalian et al. 2012). Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um nicht-kontrollierte Studien, in denen Nivolumab überwiegend nicht in zugelassener Dosierung gegeben wurde. In Studie CA209-010 erhielten n = 64 der N = 167 Teilnehmer in einer der vorhergehenden Therapielinien einen mTOR-Inhibitor (B-MS 2013a). In Studie Studie CA209-009 erhielten n = 15 der N = 91 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom einen mTOR-Inhibitor in einer der vorigen Therapielinien (B-MS 2015b). In Studie CA209-003 mit N = 34 Teilnehmern, die an fortgeschrittenem oder rezidivierendem Nierenzellkarzinom erkrankt waren, erhielten n = 7 Teilnehmer einen mTOR-Inhibitor in der Vorgeschichte (B-MS 2013b).

Zudem kommt auch die EMA im CHMP Rapporteurs Joint Assessment Report zum Schluss, dass keine Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von Nivolumab bei nicht antiangiogenetischen Vortherapien vorliegen (EMA 2016b). Eine Zulassungseinschränkung wird aus diesem Grund diesbezüglich nicht vorgenommen.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass der erhebliche Vorteil in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten gegenüber jeder der für die Teilpopulation der Vorbehandelten in Frage kommenden ZVT auch bei Temezirolimus vorbehandelten Patienten erhalten bleibt. Da die Ergebnisse jedoch ein hohes Verzerrungspotential bergen, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von mit Temezirolimus vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
D1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach antiangiogenetischer Vortherapie, Vergleichstherapie: Everolimus	Erheblich* (Wahrscheinlichkeit: Beleg)
D2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine Vortherapie mit Temsirolimus erhalten haben, Vergleichstherapie: Sunitinib	Nicht quantifizierbar* (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
* Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Entfällt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Entfällt.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Entfällt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Entfällt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie CA209-025

- Studienbericht (B-MS 2015a)
- Studienregistereinträge (Clinicaltrials.gov 2016; EU-CTR 2012; PharmNet.Bund 2012; WHO ICTRP 2015)
- Publikation (Motzer et al. 2015b)
- Post-hoc-Auswertungen durch B-MS für das vorliegende Dossier (Abschnitt 4.3.1.2.1)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2013a. *Studienbericht der Studie CA209-010* A randomized, blinded, phase 2 dose-ranging study of Nivolumab (MDX-1106, BMS-936558) in subjects with progressive advanced/metastatic clear-cell renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy. *data on file*.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2013b. *Studienbericht der Studie MDX1106-03 (CA209-003)* A phase 1, open-label, multicenter, multidose, dose escalation study of BMX-936558(MDX-1106) in subjects with selected advanced or recurrent malignancies. *data on file*.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2015a. *Studienbericht der Studie CheckMate 025 (CA209-025)* A randomized, open-label, phase 3 study of Nivolumab (BMS-936558) versus Everolimus in subjects with advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma who have received prior anti-angiogenic therapy. *data on file*.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2015b. *Studienbericht der Studie CA209-009* An exploratory study to investigate the immunomodulatory activity of various dose levels of anti-programmed-death-1 receptor (PD-1) antibody (BMS-936558) in subjects with metastatic clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *data on file*.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) 2016. *Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* Stand: April 2016.
6. Cella D. et al. 2007. *Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer*. *Value in Health* 10 (4), S. 285–293.
7. Choueiri T. K., Fishman M. N. und Escudier B. 2015. *Abstract 1306: Biomarker results from a clinical trial of nivolumab in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (CA209-009): Gene expression, serum profiling for immune markers, and multiplex tissue immunohistochemistry (IHC): AACR 106th Annual Meeting 2015; April 18-22, 2015; Philadelphia, PA*. *Cancer Research* 75 (15 Suppl), S. 1306.
8. Clinicaltrials.gov 2016. *Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025): CA209-025; NCT01668784*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668784>, abgerufen am: 10.03.2016.
9. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0, September 2015, AWMF-Registernummer: 043/017OL*. Verfügbar unter: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 28.09.2015.
10. Eigentler T. K. et al. 2016. *Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy*. *Cancer Treatment Reviews* 45 (0), S. 7–18.

11. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2012. *Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced Or Metastatic Clear-cell RCC: CA209-025; 2011-005132-26*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005132-26/IE>, abgerufen am: 10.03.2016.
12. European Association of Urology (EAU) 2016. *Guidelines - 2016 edition*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>, abgerufen am: 11.04.2016.
13. European Medicines Agency (EMA) 2001. *Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf, abgerufen am: 07.12.2015.
14. European Medicines Agency (EMA) 2013a. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf, abgerufen am: 26.11.2015.
15. European Medicines Agency (EMA) 2013b. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, abgerufen am: 26.11.2015.
16. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *CHMP Rapporteurs Joint Response Assessment report on the RSI for OPDIVO* Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0008. *Data on File*.
17. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *Updated CHMP assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with article 14(11) of Regulation (EC) NO 726/2004* Procedure no.: EMEA/H/C/003985/II/0008.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Ticagrelor*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1828/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_TrG.pdf, abgerufen am: 07.12.2015.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Die Bedeutung von Lebensqualität - für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses: IQWiG-Herbst-Symposium 2013*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf, abgerufen am: 19.02.2016.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf, abgerufen am: 09.12.2015.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Verfahrensordnung*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf, abgerufen am: 19.02.2016.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-144. Data on file*.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV - Nivolumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf, abgerufen am: 04.03.2016.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf, abgerufen am: 04.03.2016.
25. Goebell P. J. et al. 2014. *Effectiveness of first-line treatment options in mRCC-a German RCC-Registry evaluation*. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2014, San Francisco.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013a. *Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 08.01.2016.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b. *Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-386/2013-12-19_A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 08.01.2016.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015a. *Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapiere/allgemeine_methoden.3020.html, abgerufen am: 10.12.2015.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015b. *Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab.pdf, abgerufen am: 04.03.2016.
30. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 1993. *Studies in support of special populations: geriatrics E7*. Verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf, abgerufen am: 21.01.2016.
31. Kubota Y. 2012. *Tumor Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy*. The Keio Journal of Medicine 61 (2), S. 47–56.

32. Motzer R. J. et al. 2015a. *Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial*. *Journal of Clinical Oncology* 33 (13), S. 1430–1437.
33. Motzer R. J. et al. 2015b. *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *The New England Journal of Medicine* 373 (19), S. 1803–1813.
34. Novartis Pharma 2015. *Fachinformation Afinitor®* Stand: März 2015.
35. Pfizer Pharma GmbH 2015. *Fachinformation Sutent® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln* Stand: Juni 2015.
36. PharmNet.Bund 2012. *A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 18-jun-12, version 1.0: CA209-025; 2011-005132-26*. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>, abgerufen am: 10.03.2016.
37. Pickard S. A. et al. 2007a. *Health Utilities Using the EQ-5D in Studies of Cancer*. *Pharmacoeconomics* 25 (5), S. 365–384.
38. Pickard S. A., Neary M. P. und Cella D. 2007b. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. *Health and Quality of Life Outcomes* 5 (1), S. 1–8.
39. Schulenburg J.-M. Graf von der et al. 1998. *Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens*. *Journal of Public Health* 6 (1), S. 3–20.
40. Topalian S. L. et al. 2012. *Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer*. *The New England Journal of Medicine* 366 (26), S. 2443–2454.
41. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. *Journal of the Medical Library Association* 94 (4), S. 451–455.
42. World Health Organization ICTRP (WHO ICTRP) 2015. *A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 18-jun- 12, version 1.0 - CheckMate 025: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation: CA209-025; EUCTR2011-005132-26*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005132-26-IE>, abgerufen am: 10.03.2016.
43. Wu H.-C., Huang C.-T. und Chang D.-K. 2008. *Anti-Angiogenic Therapeutic Drugs for Treatment of Human Cancer*. *Journal of Cancer Molecules* 4 (2), S. 37–45.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4-78: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2016	
Zeitsegment	1991 bis Februar 2016	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Renal Cell/	428
2	exp Kidney Neoplasms/	600
3	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc or kidney canc*).af.	1095
4	1 or 2 or 3	1285
5	(opdivo or Nivolumab or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).af.	40
6	Antibodies, Monoclonal/	3313
7	5 or 6	3343
8	4 and 7	33
9	remove duplicates from 8	33

4-79: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2016	
Zeitsegment	2005 bis 04. März 2016	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(opdivo or Nivolumab or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).af.	2
2	limit 1 to full systematic reviews	1

4-80: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2016	
Zeitsegment	1988 bis 2016 Woche 10	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp renal cell carcinoma/ (47162)	47162
2	renal cell carc* or renal cell canc* or rcc or kidney canc*).af.	53143
3	exp kidney cancer/	70475
4	1 or 2 or 3	77334
5	exp Nivolumab/	1449
6	(opdivo or Nivolumab or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).af.	1601
7	5 or 6	1601
8	4 and 7	426
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1185999
10	8 and 9	105
11	remove duplicates from 10	99

4-81: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2016	
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp renal cell carcinoma/	25633
2	exp renal cell cancer/	25633
3	exp kidney cancer/	63072
4	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc or kidney canc*).af.	31598
5	1 or 2 or 3 or 4	70853
6	(opdivo or Nivolumab or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).af.	370
7	Antibodies, Monoclonal/ or Programmed Cell Death 1 Receptor/	173977
8	6 or 7	174161
9	5 and 8	1168
10	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	685543
11	9 and 10	105
12	remove duplicates from 11	102

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

4-82: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2016	
Zeitsegment	1991 bis Februar 2016	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Renal Cell/	428
2	exp Kidney Neoplasms/	600
3	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc or kidney canc*).af.	1095
4	1 or 2 or 3	1285
5	(opdivo or Nivolumab or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).af.	40
6	Antibodies, Monoclonal/	3313
7	5 or 6	3343
8	4 and 7	33
9	remove duplicates from 8	33

4-83: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2016	
Zeitsegment	2005 bis 04. März 2016	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(opdivo or Nivolumab or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).af.	2
2	limit 1 to full systematic reviews	1

4-84: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Embase

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2016	
Zeitsegment	1988 bis 2016 Woche 10	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp renal cell carcinoma/ (47162)	47162
2	renal cell carc* or renal cell canc* or rcc or kidney canc*).af.	53143
3	exp kidney cancer/	70475
4	1 or 2 or 3	77334
5	exp Nivolumab/	1449
6	(opdivo or Nivolumab or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).af.	1601
7	5 or 6	1601
8	4 and 7	426
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1185999
10	8 and 9	105
11	remove duplicates from 10	99

4-85: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.03.2016	
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp renal cell carcinoma/	25633
2	exp renal cell cancer/	25633
3	exp kidney cancer/	63072
4	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc or kidney canc*).af.	31598
5	1 or 2 or 3 or 4	70853
6	(opdivo or Nivolumab or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).af.	370
7	Antibodies, Monoclonal/ or Programmed Cell Death 1 Receptor/	173977
8	6 or 7	174161
9	5 and 8	1168
10	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	685543
11	9 and 10	105
12	remove duplicates from 11	102

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4-86: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	10.03.2016
Suchstrategie	Nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR mdx-1106 OR ono-4538 [Interventions] AND rcc OR renal cell carcinoma OR renal cancer OR kidney cancer [Conditions]
Treffer	14

4-87: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.03.2016
Suchstrategie	rcc OR renal cell carcinoma OR renal cancer OR kidney cancer [Condition] AND Nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR mdx-1106 OR ono-4538 [Intervention]
Treffer	14

4-88: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	10.03.2016
Suchstrategie	rcc OR renal cell carcinoma OR renal cancer OR kidney cancer AND (Nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR mdx-1106 OR ono-4538)
Treffer	28

4-89: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.03.2016
Suchstrategie (1)	?Nivolumab? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	2
Suchstrategie (2)	?Nivolumab? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	2
Suchstrategie (3)	?Nivolumab? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	1
Suchstrategie (4)	?opdivo? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (5)	?opdivo? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (6)	?opdivo? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (7)	?BMS-936558? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (8)	?BMS-936558? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	1
Suchstrategie (9)	?BMS-936558? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	2
Suchstrategie (10)	?MDX-1106? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	1
Suchstrategie (11)	?MDX-1106? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (12)	?MDX-1106? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0

Suchstrategie (13)	?ONO-4538? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (14)	?ONO-4538? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (15)	?ONO-4538? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Treffer (1-15)^a	2
^a : Nach Ausschluss der Duplikate	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

4-90: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	10.03.2016
Suchstrategie	Nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR mdx-1106 OR ono-4538 [Interventions] AND rcc OR renal cell carcinoma OR renal cancer OR kidney cancer [Conditions]
Treffer	14

4-91: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.03.2016
Suchstrategie	rcc OR renal cell carcinoma OR renal cancer OR kidney cancer [Condition] AND Nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR mdx-1106 OR ono-4538 [Intervention]
Treffer	14

4-92: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	10.03.2016
Suchstrategie	rcc OR renal cell carcinoma OR renal cancer OR kidney cancer AND (Nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR mdx-1106 OR ono-4538)
Treffer	28

4-93: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.03.2016
Suchstrategie (1)	?Nivolumab? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	2
Suchstrategie (2)	?Nivolumab? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	2
Suchstrategie (3)	?Nivolumab? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	1
Suchstrategie (4)	?opdivo? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (5)	?opdivo? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (6)	?opdivo? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (7)	?BMS-936558? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (8)	?BMS-936558? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	1
Suchstrategie (9)	?BMS-936558? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	2
Suchstrategie (10)	?MDX-1106? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	1
Suchstrategie (11)	?MDX-1106? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (12)	?MDX-1106? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (13)	?ONO-4538? [Active Substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (14)	?ONO-4538? [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Suchstrategie (15)	?ONO-4538? [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	0
Treffer (1-15)^a	2
^a : Nach Ausschluss der Duplikate	

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde ein Dokument im Volltext gesichtet, das als relevant befunden wurde. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Recherche ergab insgesamt 235 Treffer, von denen n=35 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=200 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=200 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es wurde keine Publikation auf Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Clinicaltrials.gov 2015. <i>A Phase 1b Study of MDX-1106 in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies: NCT00730639 / CA209-003 / MDX1106-03</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Clinicaltrials.gov 2015. <i>A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR): NCT02446860 / CCR 4151</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446860 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	Clinicaltrials.gov 2015. <i>A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies: NCT00441337 / CA209-001 ST / MDX1106-01</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Clinicaltrials.gov 2015. <i>BMS-936558 (MDX-1106) In Subjects With Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT01354431 / CA209-010</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354431 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
5	Clinicaltrials.gov 2015. <i>Nivolumab in Treating Patients With High-Risk Non-Metastatic Kidney Cancer: NCT02595918 / NCI-2015-01913 / 9913 / P30CA008748</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595918 , abgerufen am: 10.03.2016.	E5, Studientyp nicht erfüllt
6	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Non-metastatic Stage II-IV Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02575222 / J15179 / IRB00068726</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575222 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	Clinicaltrials.gov 2015. <i>Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus): NCT02423954 / WG2015001</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423954 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	Clinicaltrials.gov 2016. <i>A Phase I Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT02009449 / AM0010-001</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	Clinicaltrials.gov 2016. <i>A Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 374): NCT02596035 / CA209-374 / 2015-003286-28</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596035 , abgerufen am: 10.03.2016.	E5, Studientyp nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
10	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016): NCT01472081 / CA209-016.</i> Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472081 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
11	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214): NCT02231749 / CA209-214 / 2014-001750-42.</i> Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231749 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Nivolumab vs Nivolumab + Bevacizumab vs Nivolumab + Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT02210117 / 2013-0715 / NCI-2014-01857.</i> Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210117 , abgerufen am: 10.03.2016.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
13	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Phase I Biomarker Study (BMS-936558): NCT01358721 / CA209-009 / 2011-005379-18.</i> Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358721 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
14	EU Clinical Trials Register 2011. <i>A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects With Progressive Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic T.: 2011-002957-67 / CA209-010.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002957-67 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
15	EU Clinical Trials Register 2012. <i>An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Revised Protocol N.: 2011-004792-36 / CA209-017.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004792-36 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	EU Clinical Trials Register 2012. <i>An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous Non-small cell Lung Cancer (NSCLC) Revised protocol 03 incorpora.: 2012-002472-14 / CA209-057.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002472-14 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	EU Clinical Trials Register 2013. <i>A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (site.: 2013-002844-10 / CA209-032.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002844-10 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	EU Clinical Trials Register 2013. <i>A Single-Arm Phase 2 Study of BMS-936558 in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received At Least Two Prior Systemic Regimens (CheckMate 063: CHE.: 2012-003965-16 / CA209-063.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2012-003965-16, abgerufen am: 10.03.2016.	
19	EU Clinical Trials Register 2014. <i>A Phase 1/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Urelumab Administered in Combination with Nivolumab in Advanced /Metastatic Solid Tumors and B Cell Non-Hodg.</i> : 2014-002241-22 / CA186-107. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002241-22 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	EU Clinical Trials Register 2014. <i>A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma</i> : 2014-001750-42 / CA209-214. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001750-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	EU Clinical Trials Register 2014. <i>A single arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) Revised protocol 02, including amendment 03</i> : 2013-003645-42 / CA209-140. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003645-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	EU Clinical Trials Register 2014. <i>A Single-Arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT)</i> : 2013-003621-28 / CA209-139. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003621-28 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	EU Clinical Trials Register 2014. <i>An Open Label, Randomized Phase 3 Clinical Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Platinum-refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)</i> : 2013-003622-86 / CA209-141. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003622-86 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	EU Clinical Trials Register 2014. <i>An Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Nivolumab versus Investigator's Choice Chemotherapy as First-Line Therapy for Stage IV or Recurrent PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer</i> : 2012-004502-93 / CA209-026. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004502-93 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	EU Clinical Trials Register 2014. <i>Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects after Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT)</i> : 2014-001509-42 / CA209-205. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
26	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A feasibility trial evaluating anti-PD1 nivolumab consolidation after standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B NSCLC: 2014-005097-11 / ETOP6-14.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005097-11 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A PHASE 1/2 STUDY OF NIVOLUMAB (IND# 124729) IN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND YOUNG ADULTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS AS A SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB: 2014-005674-11 / ADVL1412.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005674-11 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
28	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A Phase 1/2, Dose-escalation, Open-label, Non-comparative Study of Nivolumab or Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects with or without Chronic Viral .: 2012-001514-42 / CA209-040.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001514-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent: 2014-003625-17 / CA209-275.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003625-17 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A phase II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with Nivolumab in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer and of INC280 in combination with Nivolumab in adult.: 2014-003731-20 / CEGF816X2201C.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003731-20 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A prospective phase II, randomized multicenter trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib.: 2014-004095-31 / ModuLung.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
32	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy: 2013-002609-78 / ETOP4-12/CA184-310.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A randomized parallel group phase III trial of OSE 2101 as 2nd line after prior platinum-based chemotherapy failure or as 3rd line after platinum-failure and checkpoint inhibitor-failure, compared .: 2015-003183-36 / OSE2101C301.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2015-003183-36, abgerufen am: 10.03.2016.	
34	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A Randomized, Multi-center Phase III Study of Nivolumab versus Sorafenib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma + Protocol Amendment 05, Germany-specific, dat.: 2015-002740-13 / CA209-459.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002740-13 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
35	EU Clinical Trials Register 2015. <i>An Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) Monotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell (Sq) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who Have Received at.: 2014-001285-10 / CA209-171.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001285-10 , abgerufen am: 10.03.2016	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	EU Clinical Trials Register 2015. <i>An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lun.: 2014-003630-23 / CA209-227.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	EU Clinical Trials Register 2015. <i>An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of Nivolumab or Chemotherapy in Subjects with Relapsed Small-cell Lung Cancer after Platinumbased First Line Chemotherapy: 2015-001097-18 / CA209-331.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001097-18 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
38	EU Clinical Trials Register 2015. <i>Non-Comparative, Two-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 1/2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors: 2015-000230-29 / CA209-358.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	EU Clinical Trials Register 2016. <i>A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel or Pemetrexed versus Docetaxel or Pemetrexed Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Ca...: 2014-003673-42 / MM-121-01-02-09.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	EU Clinical Trials Register 2016. <i>A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase 3 Study of Nivolumab, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Placebo as Maintenance Therapy in Subjects with Extensive-Stage Disease Small Cell .: 2015-002441-61 / CA209-451.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002441-61 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
41	Pharmnet.Bund 2014. <i>A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: 2014-001750-42 / NCT02231749</i> . Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/ , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
42	WHO ICTRP 2015. <i>A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies: NCT00441337 / CA209-001 / MDX1106-01</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	WHO ICTRP 2015. <i>A Phase 1b, Open-label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of MDX-1106 in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies: NCT00730639 / MDX1106-03 / CA209-003 / MDX1106-03</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
44	WHO ICTRP 2015. <i>A Phase Ib/II Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus): NCT02423954 / WG2015001</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423954 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	WHO ICTRP 2015. <i>A Pilot Study of Neoadjuvant Nivolumab in High-Risk, Non-metastatic, Renal Cell Carcinoma: NCT02595918/ NCI-2015-01913 / 9913 / P30CA008748</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595918 , abgerufen am: 10.03.2016.	E5, Studientyp nicht erfüllt
46	WHO ICTRP 2015. <i>A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study Of BMS-936558 (MDX-1106) In Subjects With Progressive, Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy: NCT01354431 / CA209-010</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354431 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
47	WHO ICTRP 2015. <i>A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR): NCT02446860 / CCR 4151</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446860 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
48	WHO ICTRP 2015. <i>Phase I Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Non-metastatic High-risk Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02575222 / IRB00068726 / J15179</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575222 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
49	WHO ICTRP 2016. <i>A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT01472081 / CA209-016</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01472081 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
50	WHO ICTRP 2016. <i>A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients</i>	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>With Advanced Solid Tumors: NCT02009449 / AM0010-001</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449 , abgerufen am: 10.03.2016.	
51	WHO ICTRP 2016. <i>A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT02231749 / 2014-001750-42 / CA209-214</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231749 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	WHO ICTRP 2016. <i>A Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 374: CHECKpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 374): NCT02596035 / 2015-003286-28 / CA209-374</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596035 , abgerufen am: 10.03.2016.	E5, Studientyp nicht erfüllt
53	WHO ICTRP 2016. <i>A Pilot Randomized Tissue-Based Study Evaluating Anti-PD1 Antibody or Anti-PD1 + Bevacizumab or Anti-PD1 + Anti-CTLA-4 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Are Eligible for Cytoreductive Nephrectomy, Metastectomy or Post-Treatment Biopsy: NCT02210117 / NCI-2014-01857 / 2013-0715</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210117 , abgerufen am: 10.03.2016.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
54	WHO ICTRP 2016. <i>An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory Activity of Various Dose Levels of Anti Programmed-Death-1 (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Subjects With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT01358721 / 2011-005379-18 / CA209-009</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358721 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Clinicaltrials.gov 2015. <i>A Phase 1b Study of MDX-1106 in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies: NCT00730639 / CA209-003 / MDX1106-03</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Clinicaltrials.gov 2015. <i>A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR): NCT02446860 / CCR 4151</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446860 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	Clinicaltrials.gov 2015. <i>A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies: NCT00441337 / CA209-001 ST / MDX1106-01</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Clinicaltrials.gov 2015. <i>BMS-936558 (MDX-1106) In Subjects With Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC)</i> :	E2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01354431 / CA209-010. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354431 , abgerufen am: 10.03.2016.	
5	Clinicaltrials.gov 2015. <i>Nivolumab in Treating Patients With High-Risk Non-Metastatic Kidney Cancer: NCT02595918 / NCI-2015-01913 / 9913 / P30CA008748</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595918 , abgerufen am: 10.03.2016.	E5, Studientyp nicht erfüllt
6	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Non-metastatic Stage II-IV Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02575222 / J15179 / IRB00068726</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575222 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	Clinicaltrials.gov 2015. <i>Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus): NCT02423954 / WG2015001</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423954 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	Clinicaltrials.gov 2016. <i>A Phase I Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT02009449 / AM0010-001</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	Clinicaltrials.gov 2016. <i>A Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 374): NCT02596035 / CA209-374 / 2015-003286-28</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596035 , abgerufen am: 10.03.2016.	E5, Studientyp nicht erfüllt
10	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016): NCT01472081 / CA209-016</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472081 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
11	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214): NCT02231749 / CA209-214 / 2014-001750-42</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231749 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Nivolumab vs Nivolumab + Bevacizumab vs Nivolumab + Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): NCT02210117 / 2013-0715 / NCI-2014-01857</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210117 , abgerufen am: 10.03.2016.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
13	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Phase I Biomarker Study (BMS-936558): NCT01358721 / CA209-009 / 2011-005379-18</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358721 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
14	Clinicaltrials.gov 2016. <i>Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025): NCT01668784 / CA209-025 / 2011-005132-26</i> . Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01668784 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	EU Clinical Trials Register 2011. <i>A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects With Progressive Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic T.: 2011-002957-67 / CA209-010</i> . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2011-002957-67, abgerufen am: 10.03.2016.	
16	EU Clinical Trials Register 2012. <i>A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Ther.: 2011-005132-26 / CA209-025.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005132-26 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	EU Clinical Trials Register 2012. <i>An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Revised Protocol N.: 2011-004792-36 / CA209-017.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004792-36 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	EU Clinical Trials Register 2012. <i>An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous Non-small cell Lung Cancer (NSCLC) Revised protocol 03 incorpora.: 2012-002472-14 / CA209-057.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002472-14 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	EU Clinical Trials Register 2013. <i>A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (site.: 2013-002844-10 / CA209-032.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002844-10 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	EU Clinical Trials Register 2013. <i>A Single-Arm Phase 2 Study of BMS-936558 in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received At Least Two Prior Systemic Regimens (CheckMate 063: CHE.: 2012-003965-16 / CA209-063.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003965-16 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	EU Clinical Trials Register 2014. <i>A Phase 1/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Urelumab Administered in Combination with Nivolumab in Advanced /Metastatic Solid Tumors and B Cell Non-Hodg.: 2014-002241-22 / CA186-107.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002241-22 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	EU Clinical Trials Register 2014. <i>A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: 2014-001750-42 / CA209-214.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001750-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
23	EU Clinical Trials Register 2014. <i>A single arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) Revised protocol 02, including amendment 03: 2013-003645-42 / CA209-140.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003645-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	EU Clinical Trials Register 2014. <i>A Single-Arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): 2013-003621-28 / CA209-139.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003621-28 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	EU Clinical Trials Register 2014. <i>An Open Label, Randomized Phase 3 Clinical Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Platinum-refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): 2013-003622-86 / CA209-141.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003622-86 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
26	EU Clinical Trials Register 2014. <i>An Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Nivolumab versus Investigator's Choice Chemotherapy as First-Line Therapy for Stage IV or Recurrent PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer: 2012-004502-93 / CA209-026.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004502-93 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	EU Clinical Trials Register 2014. <i>Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects after Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): 2014-001509-42 / CA209-205.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
28	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A feasibility trial evaluating anti-PD1 nivolumab consolidation after standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B NSCLC: 2014-005097-11 / ETOP6-14.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005097-11 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A PHASE 1/2 STUDY OF NIVOLUMAB (IND# 124729) IN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND YOUNG ADULTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS AS A SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB: 2014-005674-11 / ADVL1412.</i> Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005674-11 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A Phase 1/2, Dose-escalation, Open-label, Non-comparative Study of Nivolumab or Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Subjects with or without Chronic Viral .: 2012-001514-42 / CA209-040.</i> Verfügbar unter:	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001514-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	
31	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent: 2014-003625-17 / CA209-275</i> . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003625-17 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
32	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A phase II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with Nivolumab in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer and of INC280 in combination with Nivolumab in adult.: 2014-003731-20 / CEGF816X2201C</i> . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003731-20 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib.: 2014-004095-31 / ModuLung</i> . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
34	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy: 2013-002609-78 / ETOP4-12/CA184-310</i> . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
35	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A randomized parallel group phase III trial of OSE 2101 as 2nd line after prior platinum-based chemotherapy failure or as 3rd line after platinum-failure and checkpoint inhibitor-failure, compared .: 2015-003183-36 / OSE2101C301</i> . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003183-36 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	EU Clinical Trials Register 2015. <i>A Randomized, Multi-center Phase III Study of Nivolumab versus Sorafenib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma + Protocol Amendment 05, Germany-specific, dat.: 2015-002740-13 / CA209-459</i> . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002740-13 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	EU Clinical Trials Register 2015. <i>An Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) Monotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell (Sq) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who Have Received at.: 2014-001285-10 / CA209-171</i> . Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001285-10 , abgerufen am: 10.03.2016	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
38	EU Clinical Trials Register 2015. <i>An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lun.:</i> 2014-003630-23 / CA209-227. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	EU Clinical Trials Register 2015. <i>An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of Nivolumab or Chemotherapy in Subjects with Relapsed Small-cell Lung Cancer after Platinumbased First Line Chemotherapy:</i> 2015-001097-18 / CA209-331. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001097-18 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	EU Clinical Trials Register 2015. <i>Non-Comparative, Two-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 1/2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors:</i> 2015-000230-29 / CA209-358. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
41	EU Clinical Trials Register 2016. <i>A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel or Pemetrexed versus Docetaxel or Pemetrexed Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Ca...:</i> 2014-003673-42 / MM-121-01-02-09. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
42	EU Clinical Trials Register 2016. <i>A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase 3 Study of Nivolumab, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Placebo as Maintenance Therapy in Subjects with Extensive-Stage Disease Small Cell .:</i> 2015-002441-61 / CA209-451. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002441-61 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	Pharmnet.Bund 2012. <i>A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 18-jun-12, version 1.0:</i> 2011-005132-26 / NCT01668784. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/ , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
44	Pharmnet.Bund 2014. <i>A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma:</i> 2014-001750-42 / NCT02231749. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/ , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	WHO ICTRP 2015. <i>A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies:</i> NCT00441337 / CA209-001 / MDX1106-01. Verfügbar unter:	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337 , abgerufen am: 10.03.2016.	
46	WHO ICTRP 2015. <i>A Phase 1b, Open-label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of MDX-1106 in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies: NCT00730639 / MDX1106-03 / CA209-003 / MDX1106-03</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	WHO ICTRP 2015. <i>A Phase 1b/II Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus): NCT02423954 / WG2015001</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423954 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
48	WHO ICTRP 2015. <i>A Pilot Study of Neoadjuvant Nivolumab in High-Risk, Non-metastatic, Renal Cell Carcinoma: NCT02595918/ NCI-2015-01913 / 9913 / P30CA008748</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595918 , abgerufen am: 10.03.2016.	E5, Studientyp nicht erfüllt
49	WHO ICTRP 2015. <i>A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study Of BMS-936558 (MDX-1106) In Subjects With Progressive, Advanced/Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy: NCT01354431 / CA209-010</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354431 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
50	WHO ICTRP 2015. <i>A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy: 2011-005132-26 / CA209-025 / NCT01668784</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005132-26-IE , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
51	WHO ICTRP 2015. <i>A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR): NCT02446860 / CCR 4151</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446860 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	WHO ICTRP 2015. <i>Phase I Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Non-metastatic High-risk Clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT02575222 / IRB00068726 / J15179</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575222 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
53	WHO ICTRP 2016. <i>A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT01472081 / CA209-016</i> . Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01472081 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt
54	WHO ICTRP 2016. <i>A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT02009449 / AM0010-001</i> .	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449 , abgerufen am: 10.03.2016.	
55	WHO ICTRP 2016. <i>A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: NCT02231749 / 2014-001750-42 / CA209-214.</i> Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231749 , abgerufen am: 10.03.2016.	E1, Patientenpopulation nicht erfüllt
56	WHO ICTRP 2016. <i>A Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 374: CHECKpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 374): NCT02596035 / 2015-003286-28 / CA209-374.</i> Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596035 , abgerufen am: 10.03.2016.	E5, Studientyp nicht erfüllt
57	WHO ICTRP 2016. <i>A Pilot Randomized Tissue-Based Study Evaluating Anti-PD1 Antibody or Anti-PD1 + Bevacizumab or Anti-PD1 + Anti-CTLA-4 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Are Eligible for Cytoreductive Nephrectomy, Metastasectomy or Post-Treatment Biopsy: NCT02210117 / NCI-2014-01857 / 2013-0715.</i> Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210117 , abgerufen am: 10.03.2016.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
58	WHO ICTRP 2016. <i>An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory Activity of Various Dose Levels of Anti Programmed-Death-1 (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Subjects With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT01358721 / 2011-005379-18 / CA209-009.</i> Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358721 , abgerufen am: 10.03.2016.	E2, Intervention nicht erfüllt

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-025

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel ist der Vergleich des klinischen Nutzens von Nivolumab versus Everolimus gemessen anhand der Dauer des Gesamtüberlebens (OS, Overall Survival) bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC, Renal Cell Carcinoma) nach antiangiogenetischer Vorbehandlung.</p> <p>Hypothese: Die Behandlung mit Nivolumab verlängert im Vergleich zu einer Behandlung mit Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach antiangiogenetischer Vorbehandlung das OS.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, kontrollierte Phase 3-Studie Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die parallelen Behandlungsgruppen Nivolumab und Everolimus mit Stratifizierung nach Region (z.B. USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score (günstig, intermediär, ungünstig) und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen (1 vs. 2). Behandlung bis Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Eine Protokolländerung am 12.08.2015 ermöglichte den mit Everolimus behandelten Patienten in einer Extensions-Phase die Gabe von Nivolumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung des Studiendesigns bezüglich der Extensions-Phase • Anpassung der Studienpopulation bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien der Extensions-Phase • Anpassung des Zeitplans der Studienbewertung bezüglich der Extensions-Phase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung des statistischen Vorgehens, die Ergebnisse der Interims-Analyse als finale primäre Analyseergebnisse zu betrachten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • Unterschriebene Einwilligungserklärung (ICF, Informed Consent Form) • Histologisch bestätigtes RCC mit klarzelligem Anteil • Fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC • Anhand von Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 Kriterien messbare Erkrankung • Mindestens eine, aber nicht mehr als zwei antiangiogenetische Vorbehandlungen (inklusive, aber nicht beschränkt auf Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib, Bevacizumab) in der fortgeschrittenen oder metastasierten Situation; Vorbehandlung mit Zytokinen (z.B. IL-2, IFN-α), Vakzinen oder Zytotoxika zulässig • Maximal drei systemische Vorbehandlungen in der fortgeschrittenen oder metastasierten Situation • Nachweis einer Progression während oder nach der letzten Behandlung und innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss • Karnofsky Performance Index (KPS) ≥ 70 % • Vorliegen einer Tumorgewebeprobe (Formalin Fixed-Paraffin Embedded [FFPE] archiviert oder Neuentnahme, Block oder ungefärbter Schnitt) für Korrelationsstudien, um Studienteilnehmer zu randomisieren • Anwendung einer sicheren Verhütungsmethode von Frauen im gebärfähigen Alter • Vorliegen eines negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests 24 Stunden vor Einnahme der ersten Studiendosis bei Frauen im gebärfähigen Alter • Frauen dürfen nicht stillen • Anwendung einer Verhütungsmethode mit einer Misserfolgsrate von weniger als 1 % pro Jahr von sexuell aktiven Männern • Serum-Kreatinin $\leq 1,5$ x ULN oder CrCl ≥ 40 mL/min (Berechnung mittels der Cockcroft-Gault Formel) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene oder derzeitige aktive Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Behandlung mit einem mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)-Inhibitor • Aktive Autoimmunerkrankung • Jegliche Erkrankung, die eine systemische Therapie mit entweder Kortikosteroiden oder anderen autoimmunsuppressiven Medikamenten 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation erfordert • Unkontrollierte Nebenniereninsuffizienz • Aktive chronische Lebererkrankung • Vorangegangene aktive maligne Erkrankung innerhalb der letzten drei Jahre, mit Ausnahme von lokal heilbaren Krebsarten • Positiv getestet auf das Humane Immundefizienz-Virus (HIV, Human Immunodeficiency Virus) oder auf das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome) • Positiv getestet auf aktive Hepatitis B oder Hepatitis C • Medizinischer Zustand, der zu einer Risikoerhöhung bei Studienteilnahme oder Einnahme der Studienmedikation führen würde oder der zu einer Beeinflussung der Sicherheitsdaten führen würde • Vorangegangene Behandlung mit Anti-Programmed Death-Ligand (PD)-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CD137 oder zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-(CTLA)-4-Antikörper oder mit jedem anderen Antikörper oder Arzneimittel, die spezifisch T-Zellen-Ko-Stimulation oder Checkpoint Pathways angreifen • Große Operation (z.B. Nephrektomie) weniger als 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation, kleine Operation weniger als 14 Tage vor Einnahme der Studienmedikation • Krebsbehandlung weniger als 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation oder palliativ; lokale Bestrahlungstherapie weniger als 14 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation • Auftreten einer Toxizität verursacht von einer vorangegangenen Krebsbehandlung, ausgenommen Alopezie, die sich vor Einnahme der Studienmedikation nicht zu Grad 1 (NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - Version 4) oder zum Wert zu Studienbeginn zurückgebildet hat • Gleichzeitige Einnahme eines moderaten Cytochrom P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4)- oder PgP-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inhibitors oder eines starken CYP3A4-Inhibitors oder -Induktors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malabsorptionssyndrom, gastrointestinale Erkrankung oder gastrointestinale Operation, die die Absorption von Everolimus beeinflussen könnte • Laborergebnisse: Serum Kreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN or CrCl ≥ 40 mL/min (gemessen oder kalkuliert mit der Cockcroft-Gault Formel) • Vorangegangene schwere Überempfindlichkeitsstörung auf einen monoklonalen Antikörper • Schwangere oder stillende Frauen im gebärfähigen Alter • Frauen mit einem positiven Schwangerschaftstest bei Studieneinschluss oder vor Einnahme der Studienmedikation • Inhaftierte Personen • Zwangseingewiesene Personen aufgrund psychiatrischer oder physischer Erkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrisch mit 146 Zentren in 24 Staaten: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Tschechien, Vereinigtes Königreich, USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nivolumab-Gruppe: Nivolumab 3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen</p> <p>Everolimus-Gruppe: Everolimus 10 mg p.o. täglich</p> <p>Dosiserhöhungen und -reduktionen waren für Nivolumab nicht erlaubt. Dosiserhöhungen und -reduktionen waren für Everolimus nach einem festgelegten Schema erlaubt</p> <p>Dosisverzögerungen waren für Nivolumab und Everolimus bis zu sechs Wochen nach der letzten Dosis erlaubt</p> <p>Behandlung nach Progression war für Nivolumab und Everolimus bei vorhandenem klinischen Nutzen und guter Arzneimitteltoleranz erlaubt</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates (ORR, Objective Response Rate)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-Free Survival) • Zeit bis zum objektiven Ansprechen • PD-L1 als prädiktiver Biomarker für OS • Sicherheit und Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalität ○ Unerwünschte Ereignisse (UEs) ○ Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUEs) ○ UEs, die zum Studienabbruch oder zu Verzögerungen der Einnahme führten ○ Bestimmte UEs (schlechtester Grad in jeder Behandlungsgruppe) • Krankheitsbezogene Symptomprogression (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms [FKSI-DRS], Subskala des FKSI-15) <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik und Expositions-Wirkungsbeziehung von Nivolumab • Immunogenität von Nivolumab • Wirksamkeits-Biomarker (außer PD-L1) • Effekt von Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs, Single Nucleotide Polymorphisms) in selektierten Genen auf klinische Endpunkte und/oder Auftreten von unerwünschten Ereignissen • Änderungen des European Quality of Life Questionnaire Five (EQ-5D) Index Score • Änderungen des Ressourcenverbrauchs im Gesundheitswesen (HRU, Health Resource Utilization) während der Behandlung und der ersten zwei Follow-up-Besuche <p>OS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod. Sofern der Tod nicht dokumentiert ist, wird das letzte Datum eingesetzt, zu dem bekannt ist, dass der Patient lebte.</p> <p>Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach Absetzen der Studienmedikation alle 3 Monate persönlich oder per Telefonkontakt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevante Änderung bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde mit dem Ziel berechnet, den Endpunkt OS zwischen den Patienten zu vergleichen, die entweder in die Nivolumabgruppe oder der Everolimusgruppe randomisiert wurden.</p> <p>Die Studie erforderte mindestens 569 Todesfälle, mit einer Interims-Analyse nach 398 Todesfällen (70 % der für die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>finale Analyse erforderlichen OS-Events), um mit etwa 90 %iger Power ein Hazard Ratio (HR) von 0,76 mit einem Typ-1-Fehler von 0,05 (zweiseitig) zu entdecken.</p> <p>Ein HR von 0,76 entspricht einem Anstieg von 32 % des medianen OS, bei der Annahme eines medianen OS von 14,8 Monaten unter Everolimus und 19,5 Monaten unter Nivolumab. Die Abbruchgrenzen für die Interims-Analyse und die finale Analyse basieren auf der Zahl der Todesfälle unter Anwendung der O'Brien und Fleming-α-spending-Funktion.</p> <p>Es wurde angenommen, dass ein HR von 0,845 oder weniger, welches einer Verbesserung von 2,7 oder mehr Monaten des medianen OS (14,8 Monate vs. 17,5 Monate) entspricht, in einer statistisch signifikanten Verbesserung des OS für Nivolumab in der finalen OS-Analyse resultieren würde. Die finale Analyse wurde für nach 569 Todesfällen geplant.</p> <p>Etwa 822 Patienten sollten in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 randomisiert werden. Unter der Annahme einer konstanten Einschussrate (maximal 63 Patienten pro Monat, durchschnittlich 41 Patienten pro Monat) wurde erwartet, dass die Einschussphase ungefähr 20 Monaten dauern würde. Die Gesamtdauer der Studie von Randomisierung bis zur finalen Analyse des OS wurde mit 42 Monaten geschätzt (20 Monate für den Einschluss und 22 Monate für das Follow-up).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interims-Analyse nach 398 Events (70 % der für die finale Analyse erforderlichen OS-Todesfälle)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach der MSKCC-Score (günstig, intermediär, ungünstig), Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen (1 vs. 2) und Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt). Die Randomisierung wurde mittels permutierter Block-Randomisierung in jedem Stratum durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	IVRS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Eignungsprüfung der Patienten und dem Erhalt des ICF wurden die Patienten mittels IVRS in die Studie aufgenommen. Eine Bestätigung des Vorhandenseins einer Tumor-Gewebeprobe im zentralen Laboratorium musste den Studienzentren vor Randomisierung vorliegen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS, ORR, Duration of Treatment [DOT] und Duration of Objective Response [DOR]) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Raten zu festen Zeitpunkten (z.B. PFS 6 Monate) leiten sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung und das korrespondierende KI leitet sich aus der Greenwood-Formel ab.</p> <p>Der log-rank-Test wurde für den Vergleich zwischen Zeit bis Event-Eintritt (PFS oder OS) durchgeführt.</p> <p>Das stratifizierte HR und das zugehörige KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Modell und der Gruppenvariable als einziger Kovariate berechnet.</p> <p>Die Differenz der ORR zwischen den Behandlungsarmen und das zugehörige 95 %-KI wurden mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH-Tests) bestimmt.</p> <p>Die p-Werte der Sensitivitätsanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte waren nur deskriptiv. Es fand keine Multiplizitätsadjustierung dieser Analysen statt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS (nicht stratifiziertes HR mit 95 %-KI) und ORR (nicht gewichtete Differenz mit 95 %-KI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MSKCC-Score (günstig, intermediär, ungünstig) • Anzahl vorangegangener antiangiogenetischer Vorbehandlungen (1 vs. 2) • Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) • Altersgruppe 1 (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75) • Altersgruppe 2 (< 65, ≥ 65) • Geschlecht (männlich und weiblich)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Ethnie (weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch und andere) Raucherstatus (ja, nein/unbekannt) Karnofsky Performance Index (90 %-100 %, < 90 %) Zytokin-Vorbehandlung (ja/nein) Zeit von Diagnose bis Beginn der ersten systemischen Therapie im metastatischem Regime (< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr) Heng-Kriterien (niedrig vs. mittel vs. hoch) <p>Wenn eine Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten pro Subgruppe aufwies, wurde HR/ORR nicht berechnet</p> <p><u>Subgruppenanalysen Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht (männlich/weiblich) Ethnie (weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch und andere) Altersgruppe (< 65 vs. 65 - 75 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) Region (West-Europa + Kanada, Rest der Welt) <p>Sensitivitätsanalysen wurden für OS durchgeführt sowie Analysen zu nachfolgenden Therapien und Überleben bei Tumoransprechen geplant.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Total n = 821 Nivolumab n = 410 Everolimus n = 411</p> <p>b) Total n = 803 Nivolumab n = 406 Everolimus n = 397</p> <p>c) Total n = 821 Nivolumab n = 410 Everolimus n = 411</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Nivolumab:</u> Randomisiert n = 410 Behandelt n = 406 Nicht behandelt n = 4 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> Eiverständnis zurückgezogen n = 1 Schlechte/keine Compliance n = 1 Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 2 </p> <p><u>Everolimus:</u> Randomisiert n = 411 Behandelt n = 397 Nicht behandelt n = 14</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Erkrankung n = 1 • Wunsch des Patienten n = 3 • Einverständnis zurückgezogen n = 8 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 • Andere n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: 09.10.2012 bis 18.06.2015 (Database lock) Datum der ersten Visite des ersten Patienten: 09.10.2012 Datum des ersten Behandlungstages des letzten Patienten: 14.03.2014 Datum der letzten Visite des letzten Patienten: 06.05.2015 Datenbasis am 18.06.2015 geschlossen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das unabhängige Data Monitoring Committee (DMC) beurteilte die Interimsdaten am 17.07.2015 laut der geplanten Interimsanalyse. Das Committee bestätigte ein Erreichen der im Voraus definierten Grenze für OS und berichtete keine neuen Sicherheitsbedenken, die die Fortführung der Studie beeinträchtigen würden. Die Studie wurde vorzeitig von BMS beendet, um den Patienten der Everolimus-Gruppe den Erhalt von Nivolumab zu ermöglichen.

a: nach CONSORT 2010.

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome (Erworbenes Immundefektsyndrom); CMH-Test = Cochran-Mantel-Haenszel-Test; CrCl = Creatinine Clearance Rate (glomeruläre Filtrationsrate); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; CYP 3A4 = Cytochrom P₄₅₀ 3A4; DMC = Data Monitoring Committee; DOR = Duration of Objective Response (Dauer von objektivem Ansprechen); DOT = Duration of Treatment; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; FFPE = Formalin Fixed-Paraffin Embedded; HIV = Human Immunodeficiency Virus (Human Immundefizienz-Virus); HR = Hazard Ratio; HRU = Health Resource Utilization (Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen); ICF = Informed Consent Form; IFN- α = Interferon- α ; IL-2 = Interleukin-2; i.v. = intravenös; IVRS = Interactive Voice Response System; KPS = Karnofsky Performance Index; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; mTOR = mammalian Target Of Rapamycin; NCI = National Cancer Institute; OR = Odds ratio; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); Pgp = P-glycoprotein; PD-1: Programmed Death-1; PD-L = Programmed Death-Ligand; Pgp-Inhibitors = P-glycoprotein; p.o. = per os; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RCC = Renal Cell Cancer (Nierenzellkarzinom); SNP = Single Nucleotide Polymorphism (Single-Nukleotid-Polymorphismen); SUE = Schwere unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); USA = United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika); WOCP = Woman Of Childbearing Potential; ZNS = Zentralnervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

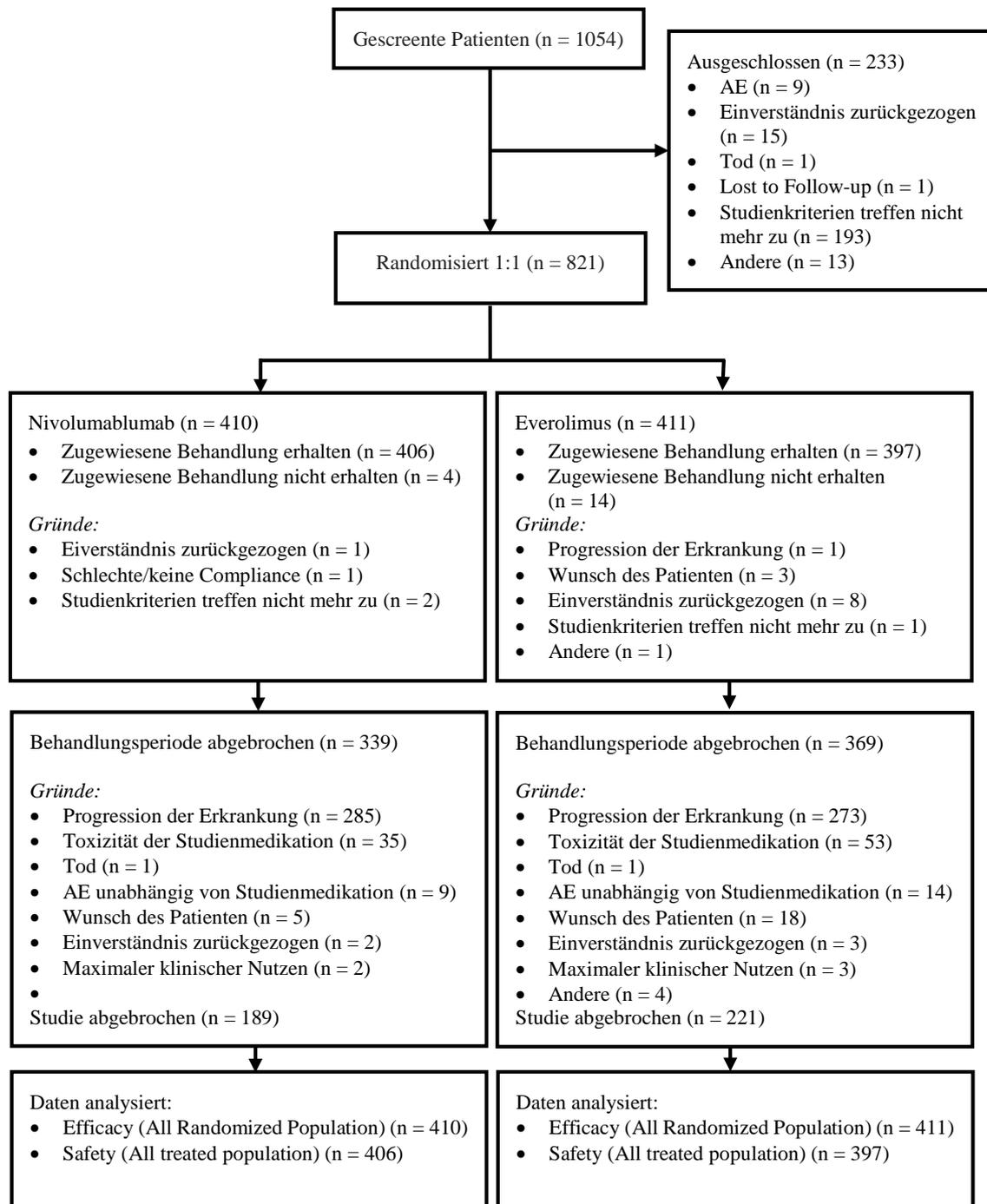


Abbildung 12: Flow-Chart der Patienten in der Studie CA209-025

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-025

Studie: CA209-025

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Studienbericht der Studie CheckMate 025 (CA209-025); A randomized, open-label, phase 3 study of Nivolumab (BMS-936558) versus Everolimus in subjects with advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma who have received prior anti-angiogenic therapy; Report Date 21.08.2015 (B-MS 2015a)	CA209-025

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CA209-025 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie Phase III-Studie, bei der volljährige Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Nierenzellkarzinom (RCC, Renal Cell Cancer) nach Vorbehandlung im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungen Nivolumab und Everolimus randomisiert wurden.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Region (z.B. USA/Kanada, Westeuropa, Rest der Welt), MSKCC-Score (niedrig vs. mittel vs. hoch) und Anzahl der antiangiogenetischen Vorbehandlungen (1 vs. 2). Es wurde die Permutierte Block-Randomisierung angewendet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts OS durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben können, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Unter Nivolumab erhielt etwa 55 % und unter Everolimus erhielt etwa 63 % eine systemische antineoplastische Folgetherapie. Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Eine mögliche Verzerrung wäre zu Ungunsten von Nivolumab zu erwarten, so dass die Ergebnissicherheit bzgl. des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität (FKSI-DRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da in beiden Behandlungsgruppen eine Rücklaufquote von > 80 % erreicht wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Everolimus-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Everolimus-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Da die Rücklaufquoten in Bezug auf die gesamte ITT-Population für Everolimus ab Woche 12 und für Nivolumab ab Woche 16 unter 70% liegen und diese Zeitfenster nah an der medianen Zeit bis zur Verschlechterung liegen, ist die Verzerrung als hoch einzustufen. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial insgesamt wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch erhoben) gemäß EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da in beiden Behandlungsgruppen eine Rücklaufquote von > 80 % erreicht wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Everolimus-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Da die Rücklaufquoten in Bezug auf die gesamte ITT-Population für Everolimus ab Woche 12 und für Nivolumab ab Woche 16 unter 70% liegen und diese Zeitfenster nah an der medianen Zeit bis zur Verschlechterung liegen, ist die Verzerrung als hoch einzustufen. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial insgesamt wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, UE)

Endpunkt: Jegliches UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt. Der Nichtberücksichtigungsanteil lag unter 5 %, das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten) durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Everolimus-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Da die mediane Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse für jegliche UE und UE Grad 3-4 kleiner war als die durchschnittliche Beobachtungsdauer für UE, insbesondere bei dem erweiterten Beobachtungszeitraum in der Hauptanalyse 2 von Behandlungsende + 100 Tage, wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch informative Zensierung nicht beeinflusst werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4 nach CTCAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten) durchgeführt. Der Nichtberücksichtigungsanteil lag unter 5 %, das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Everolimus-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Da die mediane Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse für UE Grad 3-4 kleiner war als die durchschnittliche Beobachtungsdauer für UE, insbesondere bei dem erweiterten Beobachtungszeitraum in der Hauptanalyse 2 von Behandlungsende + 100 Tage, wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch informative Zensierung nicht beeinflusst werden. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad 3-4 irrelevant, da die UE nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegendes UE (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten) durchgeführt. Der Nichtberücksichtigungsanteil lag unter 5 %, das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten) durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Everolimus-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Für die SUE liegt die mediane Zeit bis zum Auftreten nicht unter der durchschnittlichen Beobachtungsdauer, so dass für diesen Endpunkt eine informative Zensierung und damit die Möglichkeit einer Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für SUE irrelevant, da die UE nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial jedoch als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten) durchgeführt. Der Nichtberücksichtigungsanteil lag unter 5 %, das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population (alle behandelten Patienten) durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Everolimus-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Für Therapieabbruch wegen UE liegt die mediane Zeit bis zum Auftreten nicht unter der durchschnittlichen Beobachtungsdauer, so dass für diesen Endpunkt eine informative Zensierung und damit die Möglichkeit einer Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zu Gunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
