

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 C

*Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-
plattenepithelialer Histologie nach vorheriger
Chemotherapie bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-057.....	81
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität.....	81
4.3.1.3.1.2 Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS.....	98
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	110
4.3.1.3.1.4 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS... ..	119

4.3.1.3.1.5	Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D.....	127
4.3.1.3.1.6	Endpunkte Verträglichkeit.....	134
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – CA209-057.....	141
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	147
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	157
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D	166
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit.....	228
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CA209-057.....	315
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	326
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	326
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	327
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	327
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	327
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	328
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	330
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	330
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	330
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	331
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	332
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	332
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	333
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	333
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	333
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	334
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	334
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	334
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	335
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	335
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	335
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	335
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	337
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	354
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	355
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	355
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	355
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	355
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	356

4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	357
4.7	Referenzliste.....	357
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	362
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	366
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	369
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	370
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	384
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	396

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Einschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-057.....	19
Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung	33
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Beobachtungs- und Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-12: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika.....	79
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT.....	80
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	82
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-057	82
Tabelle 4-17: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-057	84
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-057 (Datenschnitt vom 18.03.2015).....	87
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-057 (Datenschnitt vom 18.03.2015).....	89
Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-057 (Datenschnitt vom 18.03.2015).....	90
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-057 (2. Datenschnitt vom 01.07.2015).....	91

Tabelle 4-22: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarzt- bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-057	95
Tabelle 4-23: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum Prüfarzt- bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-057.....	96
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS.....	98
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) in CA209-057	99
Tabelle 4-26: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-057	100
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-057 – Zeit bis zur Verschlechterung.....	102
Tabelle 4-28: Dropout-Muster des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-057	104
Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS aus CA209-057 (PMM).....	105
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-057 (MMRM)	106
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse 3: Ergebnisse für die Rate an Patienten mit Verbesserung des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS zur Woche 12 aus CA209-057	107
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	110
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS in CA209-057.....	110
Tabelle 4-34: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-057.....	112
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-057 – Zeit bis zur Verschlechterung.....	114
Tabelle 4-36: Dropout-Muster des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-057	115
Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-057 (PMM)	116
Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-057 (MMRM)	117
Tabelle 4-39: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS	119
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) in CA209-057	120
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-057 – Zeit bis zur Verschlechterung.....	121

Tabelle 4-42: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS aus CA209-057 (PMM).....	123
Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-057 (MMRM).....	124
Tabelle 4-44: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D	127
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) CA209-057.....	128
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert aus CA209-057 – Zeit bis zur Verschlechterung.....	129
Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert aus CA209-057 (PMM).....	130
Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM).....	131
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)	134
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-057.....	137
Tabelle 4-51: Hauptanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	138
Tabelle 4-52: Hauptanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	139
Tabelle 4-53: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW.....	140
Tabelle 4-54: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-057)	142
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-057..	147
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-VAS aus CA209-057 (Zeit bis zur Verschlechterung)	157
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score) aus CA209-057 (Zeit bis zur Verschlechterung).....	166
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM).....	175
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM).....	186
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM).....	196
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM)	207
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM).....	217
Tabelle 4-63: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	228

Tabelle 4-64: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	239
Tabelle 4-65: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	250
Tabelle 4-66: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	261
Tabelle 4-67: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung	272
Tabelle 4-68: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung	283
Tabelle 4-69: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE– Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung	293
Tabelle 4-70: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung	304
Tabelle 4-71: Ansprechrate und Verträglichkeit von Nivolumab nach ECOG Performance Status aus CA209-153	326
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	327
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	328
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	328
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	329
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	329
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	331
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	332
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	332
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	334
Tabelle 4-81: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-057.....	340
Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	355
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-057	385
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-057.....	397

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-057 (Datenschnitt vom 18.03.2015)	88
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-057 (2. Datenschnitt vom 01.07.2015)	92
Abbildung 4: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-057	94
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt	97
Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse 4: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS aus CA209-057	109
Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS aus CA209-057	118
Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der drei Lebensqualitätsitems aus CA209-057	125
Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts aus CA209-057	133
Abbildung 10: Änderung der Läsionsgröße (als Summe der Größe aller Ziel-Läsionen) zu Studienbeginn nach ECOG Performance Status aus CA209-153	325

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Absolute Differenz der medianen Überlebenszeit
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
BID	2-mal täglich
BMS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
BSC	Best Supportive Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EP	Endpunkt
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ID	Inzidenzdichte (Incidence Density)
IDR	Inzidenzdichte-Verhältnis (Incidence Density Ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ir	Immunvermittelt (immune related)
irSUE	Schwerwiegende(s) immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
irUE	Immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
LENS	Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC
lt.	Laut
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MET	Hepatocyte Growth Factor Receptor
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
mm	Millimeter
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
n.d.	Nicht durchgeführt
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
NCI	National Cancer Institute
NHS	National Health Service

Abkürzung	Bedeutung
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NW	Arzneimittelnebenwirkung(en)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progress
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMM	Pattern-Mixture-Modell
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Preferred Term
Q2W	Alle 2 Wochen
Q3W	Alle 3 Wochen
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)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SMD	Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Union for International Cancer Control
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization

Abkürzung	Bedeutung
ZNS	Zentrales Nervensystem
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 der Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie mit 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht (1) gegenüber den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien?

Der G-BA definierte folgende ZVT für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie:

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)

Zusätzlich bestimmte der G-BA eine Teilpopulation und zwar Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist. Für diese wurde Best-Supportive-Care (BSC) als ZVT festgelegt (Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten) (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Einschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie
Intervention	Nivolumab gemäß deutschem Zulassungsstatus
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed oder <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation) Für Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Best-Supportive-Care (BSC)
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Generische Lebensqualität • Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar
BSC = Best Supportive Care; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen sowie zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe Ergebnissicherheit gemäß IQWiG herangezogen (2).

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (multizentrische Studie, sehr kleiner p-Wert des Effektschätzers, konsistente Ergebnisse innerhalb der Studie und in Teilpopulationen, Subgruppen-Analysen sind für alle patientenrelevanten Endpunkte vorhanden) (2) sowie gemäß den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA), die regelhaft auch bei der Bewertung von RCT in onkologischen Indikationen herangezogen werden, da oft nur eine Phase-III-Zulassungsstudie für eine bestimmte Indikation vorliegt (3, 4). Diese umfassen neben der Größe der Studie Aspekte wie Datenqualität, Ausmaß der statistischen Signifikanz, interne und externe Validität, Konsistenz, klinische Relevanz und Plausibilität der überprüften Hypothese.

Die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer Studie wurde bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor durch das IQWiG aufgrund der besonderen Güte (Design und Größe) der betreffenden Studie bestätigt (5).

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 der ZVT wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie je nach Verfügbarkeit in der eingeschlossenen RCT herangezogen:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome, Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Blutiger Auswurf, Schmerz
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)

▪ Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS:
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Generische Lebensqualität gemäß European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D):
EQ-5D-Index-Wert (utility score), Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Nieder geschlagenheit

▪ Verträglichkeit

- Jegliches unerwünschtes Ereignis (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

Da nur eine verwertbare Studie vorlag, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel wurde in der Studie CA209-057 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 4-2 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf einem erheblichen Vorteil in der Verträglichkeit, einem beträchtlichen Vorteil im Gesamtüberleben, einem moderaten bzw. deutlichen Vorteil bei der Morbidität (EQ-5D-VAS bzw. krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) sowie einem deutlichen Vorteil bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß LCSS).

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-057

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben Gesamtpopulation	HR = 0,73 (0,60; 0,89) p = 0,0015 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 12,19 vs. 9,36 1-Jahres-Überlebensraten: 50,5 % vs. 39,0 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS		
Index-Wert der krankheits- bedingten Symptome Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,65 (0,49; 0,85) p = 0,002 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = -5,2 (-8,1; -2,3); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Fatigue Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,59 (0,46; 0,76) p < 0,001 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = -12,2 (-17,3; -7,2); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Dyspnoe Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,74 (0,58; 0,96) p = 0,022 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = -12,6 (-17,2; -8,0); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Husten und blutiger Auswurf (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab / Sensitivitätsanalyse (MMRM) statistisch nicht signifikant. Schmerz (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch nicht signifikant / Sensitivitätsanalyse (MMRM) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab. Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation): Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
EQ-5D-VAS Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,76 (0,59; 0,98) p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität LCSS		
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,63 (0,48; 0,82) p < 0,001 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 21,5 (10,4; 32,6); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Aktivitätsbeeinträchtigung Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 8,3 (3,6; 13,1); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,64 (0,49; 0,82) p < 0,001 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 9,6 (5,3; 13,9); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Symptombelastung (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab / Sensitivitätsanalyse (MMRM) statistisch nicht signifikant.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verbesserung der generischen Lebensqualität EQ-5D		
EQ-5D-Index-Wert (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch nicht signifikant		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress))</i>		
Jegliches UE Gesamtpopulation	HR = 0,58 (0,49; 0,69) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ Gesamtpopulation	HR = 0,43 (0,35; 0,54) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation	HR = 0,94 (0,73; 1,22) p = 0,6625	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation	HR = 0,606 (0,408; 0,898) p = 0,0118 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)</i>		
Jegliches UE Gesamtpopulation	HR = 0,58 (0,49; 0,69) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ Gesamtpopulation	HR = 0,43 (0,35; 0,53) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation	HR = 0,78 (0,61; 1,00) p = 0,0489 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation	HR = 0,47 (0,31; 0,73) ⁽¹⁾ p = 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala		
(1) Inzidenzraten > 5 % in allen zu vergleichenden Gruppen.		
(2) Hier wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt; 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. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.		

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

▪ Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt die Studie CA209-057 einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,73 (95 %-KI: 0,60; 0,89), $p = 0,0015$ (Beleg). Damit wurde das Sterberisiko durch Nivolumab um 27 % gegenüber Docetaxel gesenkt. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Nivolumab-Gruppe 12,19 Monate (95 %-KI: 9,66; 14,98) und war somit 2,83 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe (9,36 Monate (95 %-KI: 8,05; 10,68)). Die 1-Jahres-Überlebensrate für Nivolumab war mit 50,5 % (95 %-KI: 44,6; 56,1) deutlich höher als in der Docetaxel-Gruppe mit 39,0 % (95 %-KI: 33,3; 44,6).

▪ Anhaltspunkte für einen beträchtlichen (Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und Fatigue gemäß LCSS) bzw. geringen Zusatznutzen (Dyspnoe gemäß LCSS und Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) von Nivolumab bei der Morbidität

In der Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigten sich für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS und Fatigue gemäß LCSS bzw. Dyspnoe gemäß LCSS statistisch hoch signifikante bzw. signifikante Reduktionen des Risikos für die Verschlechterung um 26 % bis 41 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel (HR und p-Werte: siehe Tabelle 4-2). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Nivolumab-Gruppe 1,2 bis 4,7 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe.

In der Sensitivitätsanalyse (MMRM) wird dieser Vorteil von Nivolumab für diese drei Skalen mit einem statistisch hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab bestätigt. Die adjustierte mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen lag zwischen -5,2 und -12,6, bei sehr ähnlichen Werten zu Studienbeginn (Tabelle 4-2). Diese Differenz entspricht bezogen auf den gewichteten Mittelwert zu Studienbeginn über beide Behandlungsgruppen hinweg 21,4 % für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome, 32,4 % für Fatigue und 46,6 % für Dyspnoe. Dementsprechend verbesserte Nivolumab diese krankheitsbedingten Symptome im Mittel um 21,4 Prozentpunkte bis 46,6 Prozentpunkte deutlich stärker als Docetaxel.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des Gesundheitszustands um 24 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel [HR = 0,76 (95 %-KI: 0,59; 0,98), $p = 0,032$].

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Morbidität gemäß dem Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome über die Zeit und gemäß EQ-5D-VAS über einen langen Zeitraum (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7).

- Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS (Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogener Lebensqualität)

In der Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigten sich für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS und die beiden LCSS-Lebensqualitätsskalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch hoch signifikante Reduktionen des Risikos für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 34 % bis 37 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel (HR und p-Werte: siehe Tabelle 4-2). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe zwischen 0,6 und 5,1 Monaten länger als in der Docetaxel-Gruppe.

In der Sensitivitätsanalyse (MMRM) wird dieser Vorteil von Nivolumab für diese drei Skalen mit einem statistisch hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab bestätigt. Die adjustierte mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen lag zwischen 8,3 und 21,5, bei sehr ähnlichen Werten zu Studienbeginn (Tabelle 4-2). Diese Differenz entspricht bezogen auf den gewichteten Mittelwert zu Studienbeginn über beide Behandlungsgruppen hinweg 10,4 % für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, 12,7 % für die Aktivitätsbeeinträchtigung und 14,5 % für die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dementsprechend verbesserte Nivolumab die Lebensqualität für diese drei Endpunkte im Mittel um 10,4 Prozentpunkte bis 14,5 Prozentpunkte deutlich stärker als Docetaxel.

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems über einen langen Zeitraum und gemäß dem EQ-5D-Index-Wert über die Zeit (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9).

- Beleg (UE Grad 3-4) und Hinweis (jegliches UE) für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (UE), Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Therapieabbruch wegen UE (Hauptanalyse 1; Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) bzw. Beleg (UE Grad 3-4) und Hinweise (jegliches UE, Therapieabbruch wegen UE) für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von UE, Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für schwerwiegende UE (Hauptanalyse 2; UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress); UE bis 30 Tage nach Behandlungsende) zeigte sich für jegliches UE und UE Grad 3-4 eine statistisch hoch signifikante und für Therapieabbruch wegen UE eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab um 39 % bis 57 % gegenüber Docetaxel für diese drei UE-Kategorien gesenkt (HR und p-Werte: siehe Tabelle 4-2). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 4,83 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe:

Nivolumab vs. Docetaxel: 5,49 vs. 0,66 Monate. Für schwerwiegende UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe. Die hier betrachteten vier UE-Kategorien sind Teil der Zielgrößenkategorie schwerwiegende / schwere UE (6).

In der Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) zeigte sich für die drei UE-Kategorien bis 100 Tage nach Behandlungsende (jegliches UE, UE Grad 3-4, schwerwiegende UE) und Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende eine statistisch signifikante (SUE) bzw. hoch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab gegenüber Docetaxel um 22 % bis 57 % gesenkt (HR und p-Werte: siehe Tabelle 4-2). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung war in der Nivolumab-Gruppe in allen vier UE-Kategorien länger als in der Docetaxel-Gruppe: für UE Grad 3-4 um 5,55 Monate und für schwerwiegende UE um 5,91 Monate länger: Nivolumab vs. Docetaxel für UE Grad 3-4: 6,21 vs. 0,66 Monate; für SUE: 11,96 vs. 6,05 Monate.

Der Zusatznutzen für die UE wird basierend auf beiden Hauptanalysen abgeleitet; dabei stellt jedoch im hier vorliegenden Fall die Hauptanalyse 2 die relevantere Analyse dar (Begründung siehe Abschnitt 4.4.2).

Bei der Bewertung der Subgruppenanalysen war zu berücksichtigen, dass die hohe Anzahl von Analysen ohne Adjustierung für multiples Testen erwartungsgemäß auch zu falsch positiven Ergebnissen bei den Subgruppen führen kann (Abschnitt 4.3.1.3.3). Die gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden aus diesem Grund als zufällig angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Einen Sonderfall stellt hierbei die PD-L1-Tumorexpression dar (siehe Abschnitt 4.4.2). Wegen einer möglichen medizinischen Rationale aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab und der Ausprägung der Effektmofifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse und der Zusatznutzen auf Endpunktebene für Patienten mit hoher und niedriger PD-L1-Tumorexpression (operationalisiert über eine PD-L1-Tumorexpression von größer (positiv) bzw. kleiner (negativ) als 10 %) separat bei der Nutzenableitung diskutiert, sofern ein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion vorliegt.

Das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % wurde gewählt, da dieser Trennpunkt, im Vergleich zu den weiteren präspezifizierten Trennpunkten mit den Grenzwerten 1% und 5%, die größte Interaktion zeigte. Da keine Stratifizierung nach dem PD-L1-Expressionsniveau erfolgte, sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Unsicherheit behaftet.

Um aber eine mögliche Auswirkung dieses Subgruppenmerkmals auf den Zusatznutzen zu untersuchen, wurde der Zusatznutzen zusätzlich für die Subgruppen bzgl. des PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % separat beschrieben (hohe und niedrige PD-L1-Tumorexpression). Dabei

ergibt sich für jede der beiden Subgruppen ein Hinweis (jegliche UE) und ein Beleg (UE Grad 3-4) für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von UE (jeweils für beide Hauptanalysen (alle erfassten UE (inkl. Progress) sowie UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)). Für Patienten mit PD-L1-Status $\geq 10\%$ ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben. Weitere Ergebnisse mit Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind in Abschnitt 4.4.2 unter der Zwischenüberschrift „Subgruppenanalysen“ dargestellt. Insgesamt ergäbe sich für jede einzelne der beiden Subgruppen bzgl. des PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab; dieses entspricht auch dem Zusatznutzen in Gesamtschau für die Gesamtpopulation.

In der Gesamtschau ist eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens in Abhängigkeit einer hohen oder niedrigen PD-L1-Tumorexpression nicht sachgerecht. BMS zeigt mit der vorliegenden Studie CA209-057, dass der Biomarker PD-L1 kein eindeutiges Instrument darstellt, einen Therapieerfolg in Bezug auf das Gesamtüberleben vorauszusagen (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Auch Patienten mit einer niedrigen bzw. keiner PD-L1-Tumorexpression profitieren von einer Therapie mit Nivolumab und haben eine Chance auf längerfristiges Überleben. So ist etwa die Dauer des Ansprechens (DOR), die eine Maßzahl für längerfristiges Überleben ist, bei diesen Patienten deutlich länger mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der PD-L1-Tumorexpression und gilt für Patienten mit niedriger und hoher Expression gleichermaßen. PD-L1 als Immunbiomarker ist im Gegensatz zu Treibermutationen wie EGFR oder ALK kein binärer Biomarker. PD-L1 ist ein dynamischer und induzierbarer Immunbiomarker, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten kann daher kein Grenzwert der PD-L1-Tumorexpression als alleinige Grundlage einer Therapieentscheidung abgeleitet werden. Eine abschließende Kategorisierung des Zusatznutzens auf Grundlage eines PD-L1-Expressionsniveaus erscheint vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht.

Für die weiteren Subgruppenmerkmale konnten insgesamt konsistente Ergebnisse in den durchgeführten Analysen über die Subgruppen hinweg und nur vereinzelt Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation gezeigt werden (Abschnitt 4.3.1.3.2).

In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen daher ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und den drei TKI Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht mehr angezeigt ist. Dies sind gemäß G-BA vor allem Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, definiert als ECOG Performance Status 4, 3 und ggf. 2, nicht in Frage kommt und für die zudem die drei oben genannten TKI nicht mehr angezeigt sind. Für diese Teilpopulation bestimmte der G-BA BSC als ZVT.

Die Aufteilung des G-BA in Chemotherapie- oder TKI-geeignete und Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten resultiert nach Verständnis von BMS zum Großteil aus dem spezifischen Verträglichkeitsprofil der Chemotherapien Docetaxel und Pemetrexed. Insbesondere Toxizitäten und der Allgemeinzustand der Patienten limitieren den Einsatz von Docetaxel und Pemetrexed. Desweiteren wird von einigen Patienten eine weitere Chemotherapie abgelehnt.

Es ist allerdings fraglich, ob die an der Eignung der verfügbaren Therapiealternativen (z.B. für Docetaxel) ausgerichtete Differenzierung auf eine mögliche Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein. Patienten, für die generell keine weiteren antineoplastischen Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands oder bei dominierender Komorbidität, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können. Dieses bestätigt auch die DGHO (7).

Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten verglichen. Jedoch können nach Ansicht von BMS die Ergebnisse bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Die Übertragbarkeit ist v.a. durch die großen, statistisch hoch signifikanten Effekte von Nivolumab gerechtfertigt. So wurde der medizinische Zusatznutzen gegenüber Docetaxel für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)

Derzeit gibt es zwei aktive Studien für Patienten mit einem NSCLC, in die auch Patienten mit einem ECOG Performance Status 2 eingeschlossen werden können: CA209-153 und CA209-171 mit Nivolumab in allen Behandlungsarmen (8-10). Dass die Übertragbarkeit zulässig ist, zeigen erste Ergebnisse der Studie CA209-153. In dieser Studie werden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger systemischer Therapie und ECOG Performance Status 0, 1 und 2 mit Nivolumab behandelt. Die mediane Beobachtungszeit beim 1. Datenschnitt vom 31.12.2014 betrug 10,4 Wochen. Die Wirksamkeit von Nivolumab, definiert als Ansprechen auf die Therapie, zeigte in der Subgruppe ECOG Performance Status 2 eine vergleichbare Wirksamkeit zu der Subgruppe ECOG Performance Status 0 und 1 (siehe Tabelle 4-71 und Abbildung 10). Auch die Verträglichkeit, gemessen an Arzneimittelnebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang mit Nivolumab stehen, war vergleichbar in den beiden Subgruppen. Diese Daten geben erste Hinweise, dass Patienten unabhängig von ihrem ECOG Performance Status von Nivolumab in ähnlicher Weise profitieren, und unterstützen eine Übertragbarkeit der Effekte auf Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten haben bisher keine aktive therapeutische Alternative. Bisher stehen für diese Patienten lediglich palliative Ansätze im Sinne von BSC

zur Verfügung. BMS geht davon aus, dass ein Teil dieser Patienten nun mit Nivolumab eine effektive und verträgliche Therapieoption hat.

Der in den Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten gefundene relative Behandlungseffekt beim Überleben zu Gunsten von Nivolumab stellt eine untere Grenze des zu erwartenden relativen Behandlungseffekts von Nivolumab gegenüber BSC dar, da unter BSC primär keine Überlebenszeitverlängerung zu erwarten ist bzw. die Shepherd-Studie bereits zeigte, dass BSC im Vergleich zu Docetaxel in Bezug auf die Überlebenszeitverlängerung unterlegen ist (11). Die erhebliche Überlegenheit in der Verträglichkeit und der deutliche Vorteil bei der Morbidität und Lebensqualität von Nivolumab gegenüber Docetaxel können jedoch nur unter Vorbehalt auf die Situation mit BSC übertragen werden, da BSC im Gegensatz zu Docetaxel keine aktive Behandlung mit entsprechenden Nebenwirkungen darstellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber BSC in Bezug auf Verträglichkeit, Morbidität und Lebensqualität bleibt daher unklar.

Deutlich bleiben der große Überlebensvorteil bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil und somit die Verfügbarkeit einer Therapie für Patienten, die bisher keine aktive Therapie erhalten konnten.

Im bereits zugelassenen und bewerteten Anwendungsgebiet B (lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen) lag für Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist, eine vergleichbare Datenlage vor. Auch dort wurde die obige Argumentationslinie zur Übertragbarkeit vorgetragen. Nach Ansicht von BMS ist die Übertragbarkeit nach wie vor gerechtfertigt. Im Anwendungsgebiet B hat der G-BA auf Basis der vorliegenden Daten letztlich entschieden, dass für Docetaxel-ungeeignete Patienten kein Zusatznutzen nachgewiesen ist (12).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, da es sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel um eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger Verringerung von UE Grad 3-4. Dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder größerer Schaden gegenüber. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten

Insgesamt ergibt sich für Nivolumab gegenüber BSC im fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie basierend auf dem beträchtlichen

Überlebensvorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel (stellvertretend für BSC) in der Übertragung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials durch die Übertragung der Ergebnisse wird die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

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.

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie mit 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht (1) gegenüber den vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien?

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Der G-BA definierte folgende ZVT für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie:

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)

Zusätzlich bestimmte der G-BA eine Teilpopulation und zwar Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist. Für diese wurde BSC als ZVT festgelegt (Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten) (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Die Intervention ist jeweils Nivolumab.

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, generische Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

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 4-3.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag (2).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivolumab erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie.

Lt. G-BA Beratungsgespräch befinden sich die Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie (13).

Für Patienten, für die Nivolumab mit der ZVT BSC verglichen werden soll, galt zusätzlich, dass für diese Patienten eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist.

Intervention

Gemäß Zulassung von Nivolumab (1) wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention eine intravenöse Infusion von 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht über 60 Minuten alle 2 Wochen bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität untersuchen.

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT (13) wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) definiert:

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation)

Für Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten:

- Best-Supportive-Care (BSC) (lt. Definition in Abschnitt 3.1. von Modul 3)

Die Vergleichstherapie musste entsprechend der deutschen Zulassung (z.B. zugelassene Dosierung) in den Studien eingesetzt worden sein.

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
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Generische Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

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

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer beim NSCLC im Stadium IIIB/IV in Abhängigkeit des Auftretens der Überlebensereignisse bestimmt wird.

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 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie
Intervention	Nivolumab gemäß deutschem Zulassungsstatus
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed oder <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) oder <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib (nur für Patienten mit Nachweis einer ALK-Translokation) Für Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Best-Supportive-Care (BSC)
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Generische Lebensqualität • Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar
BSC = Best Supportive Care; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	

Die Ausschlusskriterien waren als Gegenteil des jeweiligen Einschlusskriteriums definiert. Alle Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt oder A6, Datenquelle nicht erfüllt) ausgeschlossen.

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 wurde am 03.03.2016 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche 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. Für die Datenbank Cochrane Library „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 und Sprache 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 wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>) am 03.03.2016
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) am 08.03.2016
- PharmNet.Bund
(<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
am 07.03.2016
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) am 09.03.2016

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.

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X6) identifiziert und in einem weiteren Schritt händisch nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

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 stehender 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,
- ergebnisgesteuerter 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 ITT-Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- sonstige Aspekte.

Bei Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Klassifizierung des

Verzerrungspotenzials als „hoch“ diene vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (2):

- *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 (2).

Für die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer Studie wurden besondere Anforderungen an diese Studie und ihre Ergebnisse analog zur EMA gestellt (14). Die unten 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 (3, 4).

Bei der Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie wurden neben der Größe der betreffenden Studie folgende Aspekte berücksichtigt (14):

- 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 dann ein Beleg für eine spezifische (Teil-)Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß ICH-

Richtlinien vorliegt, die auch sonst für einen Beleg geforderten Bedingungen erfüllt sind und darüber hinaus die Studie folgende besondere Anforderungen erfüllt (2):

- Multizentrische Studie mit mindestens 10 Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$).
- 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.

BMS sieht bei einem p-Wert $< 0,01$, also einer nur 1 %-igen Irrtumswahrscheinlichkeit, die Aussage als hinreichend statistisch gesichert an, um im Zusammenhang mit den weiteren oben genannten Kriterien einen Beleg für einen Effekt abzuleiten.

Die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer Studie wurde bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor durch das IQWiG aufgrund der besonderen Güte (Design und Größe) der betreffenden Studie bestätigt (5).

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

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

epidemiologischer 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 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 (siehe Anhang 4-E).

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

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.

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.

Patientencharakteristika

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC sind – unabhängig von Vorliegen und Art einer möglichen Vorbehandlung – verschiedene prognostische Faktoren bekannt. Durch diese können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflusst werden (siehe auch Modul 3 C, Abschnitt 3.2.1). Neben diesen prognostisch relevanten Faktoren spielen ggf. weitere Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften eine Rolle, von denen allgemein bekannt ist oder vermutet wird, dass sie das Ergebnis einer Therapie beeinflussen könnten. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

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

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- PD-L1-Status
- Zelltyp NSCLC
- EGFR-Mutationsstatus
- ALK-Translokationsstatus
- K-RAS-Mutationsstatus
- MET-Rezeptorstatus
- Therapielinie
- Vorherige Erhaltungstherapie

- Raucher
- ZNS-Metastasen
- ECOG Performance Status
- Krankheitsstadium
- Art des vorherigen Platinregimes
- Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel
- Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung
- Zeit seit Beendigung der letzten Therapie

Patientenrelevante Endpunkte

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

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)
 - Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome
 - Appetitlosigkeit
 - Fatigue
 - Husten
 - Dyspnoe
 - Blutiger Auswurf
 - Schmerz
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LCSS
 - Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems
 - Symptombelastung
 - Aktivitätsbeeinträchtigung
 - Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Generische Lebensqualität – European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)
 - EQ-5D-Index-Wert (utility score)
 - Beweglichkeit/Mobilität
 - Selbstversorgung
 - Alltägliche Tätigkeiten
 - Schmerz/körperliche Beschwerden
 - Angst/Niedergeschlagenheit
- **Verträglichkeit**
 - Jegliches UE
 - UE Grad 3-4
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, die unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel (3, 4).

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). Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegen die patientenrelevanten Endpunkte in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und sind daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität

Krankheitsbedingte Symptome – LCSS

Patientenrelevanz

Die therapeutische Veränderung tumorbedingter Symptome während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie ist eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Morbidität wurde in der eingeschlossenen Studie anhand folgender Symptome beurteilt: Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, blutiger Auswurf, Schmerz sowie dem Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome als Summen-Score der sechs Symptomskalen.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Symptomskalen der LCSS. Bei der LCSS handelt es sich um ein validiertes Instrument (15, 16).

Die Änderung der Werte über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Gesundheitszustand – EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurde dieser Endpunkt durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Die Validität des EQ-5D inkl. der VAS ist im übernächsten Abschnitt „Generische Lebensqualität – EQ-5D“ beschrieben.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LCSS

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den eingeschlossenen Studien anhand folgender Endpunkte beurteilt: Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems als Summen-Score.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Lebensqualitätsitems der LCSS. Bei der LCSS handelt es sich um ein validiertes Instrument (15, 16).

Die Änderung der Werte über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Generische Lebensqualität – EQ-5D

Patientenrelevanz

Die generische 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, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Indexwert) 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 VAS zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands.

Der EQ-5D gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und der Einsatz dieses generischen Instruments ist in Verbindung mit einem spezifischem Instrument wie der LCSS prinzipiell wünschenswert (17). Die Anwendung des EQ-5D-Fragebogens bei Patienten mit Bronchialkarzinom wird bspw. für den britischen National Health Service (NHS) empfohlen (18). Das Instrument EQ-5D ist in zahlreichen Studien mit Krebspatienten eingesetzt worden - darunter auch Studien, die Patienten mit Bronchialkarzinom untersuchten (19) - und es wird als geeignet zum Einsatz bei Patienten mit Krebserkrankungen angesehen (20). Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert (21).

Die Änderung der Werte über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde gemäß G-BA-Sprachpraxis in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage 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. Die Hauptanalysen erfolgten auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigen. 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. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.

Die Hauptanalyse 1 umfasste UE, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. 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 des NSCLC 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 Studien die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit großer Sicherheit dem NSCLC zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht findet sich in der Tabelle mit Beschreibung der Operationalisierung der UE (Tabelle 4-49). Jegliche UE, UE Grad 3-4 und schwerwiegende UE (SUE) gingen entsprechend dem Wunsch von IQWiG und G-BA bei der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab im Anwendungsgebiet B (NSCLC mit plattenepithelialer Histologie; (22, 23) bis 100 Tage nach Ende der Behandlung sowie Therapieabbruch bis 30 Tage nach Ende der Behandlung in die Hauptanalyse 2 ein.

Weitere Erläuterungen zu Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten 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) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Time-to-event-Endpunkte

Mortalität sowie Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein zweiseitiger log-rank-Test stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata verwendet. Hazard Ratios (HR) und zugehörige Konfidenzintervalle (KI) 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 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die absolute Differenz der medianen Überlebenszeit (AD) in Monaten ist Nivolumab minus Komparator.

Bei den unerwünschten Ereignissen wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 bzw. 100 Tage nach Ende der Behandlung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Verwendung von zeitadjustierten Analysen war aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten in den beiden Therapiearmen (Abschnitt 4.3.1.2.1) notwendig. Die Beobachtungszeit (Behandlungsdauer plus Nachbeobachtungszeit von 30 bzw. 100 Tagen) war in der Studie CA209-057 im Nivolumab-Arm länger als im Docetaxel-Arm. 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.

Diese adäquate Berücksichtigung der Unterschiede bei den Behandlungs-/Beobachtungsdauern zwischen Verum- und Vergleichsarm in der Onkologie in Form der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses findet sich im Beschluss des G-BA zu Nintedanib bei der Bewertung der Verträglichkeit (24, 25).

Kontinuierliche (metrische) Endpunkte

Krankheitsbedingte Symptome (LCSS), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS), generische Lebensqualität (EQ-5D)

Für die Skalen des LCSS, für die EQ-5D-VAS und den EQ-5D-Index-Wert liegen validierte Responsekriterien im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference (MID) vor. Für diese Endpunkte wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um die MID als Hauptanalyse durchgeführt, da sie eine Messinstrument-spezifische Bewertung der klinischen Relevanz ermöglicht. Die Zeit bis zur Verschlechterung wird mit den oben beschriebenen Methoden für Time-to-Event-Endpunkte analysiert. Für die fünf EQ-5D Domänen wurde aufgrund fehlender MID ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) verwendet (Details: siehe unten).

Für die Skalen des LCSS liegt ein Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 10 mm vor (26-28). Für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, der die Summe der 3 Lebensqualitätsitems darstellt, wurde die 3-fache MID (30 mm) verwendet. Die Validierung

dieser MID ist in einem Abstract publiziert; eine Vollpublikation dazu liegt nicht vor (27). Die Zeit bis zur Verschlechterung um die MID von 10 mm wird als Hauptanalyse angesehen, da sie die Möglichkeit bietet, formal 100 % der Patienten in die Auswertung einzubeziehen und eine LCSS-spezifische Bewertung der klinischen Relevanz vorzunehmen. Dabei werden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Durch die Verzerrung (hohe Zensierungsrate) und die oben genannten Einschränkungen bzgl. der Publikation der Validierung der MID wurde eine Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) durchgeführt. Das MMRM berücksichtigt alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit. Für die Endpunkte krankheitsbedingter Symptome gemäß LCSS und gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS wurde nur dann ein Zusatznutzen für Nivolumab abgeleitet, wenn die Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) und die Sensitivitätsanalyse (MMRM) ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab zeigten.

Für den EQ-5D-Index-Wert und den EQ-5D Visuellen Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) liegt jeweils ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 0,08 bzw. 7 mm vor (19). Für die Zeit bis zur Verschlechterung der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D wurde für den EQ-5D-Index-Wert und den EQ-5D-VAS das jeweilige Responsekriterium für die Definition der Verschlechterung angewendet. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse mit dem MMRM durchgeführt. Für die Endpunkte Gesundheitszustand gemäß ED-5D-VAS und generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert wurde ein Zusatznutzen für Nivolumab abgeleitet, wenn die Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab zeigte, da es für den EQ-5D im Unterschied zur LCSS keine Einschränkungen bzgl. der Publikation der Validierung der MID gibt.

Für die generische Lebensqualität gemäß den fünf EQ-5D Domänen wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zur Analyse der Werteänderung zur Baseline verwendet. Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie standardisierte mittlere Differenzen (Hedges' g) inklusive zugehöriger 95 %-KI wurden ermittelt.

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

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

Weitere Erläuterungen zur Methodik der Sensitivitäts- und Zusatzanalysen 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 Effekten⁴ 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 kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-057). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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.

Alle unten beschriebenen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen werden nur für die jeweilige Gesamtpopulation, d.h. ohne Subgruppenanalysen, dargestellt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

In der Hauptanalyse wurde ein nach vorheriger Erhaltungstherapie und Therapielinie (laut IVRS) stratifiziertes Cox-Modell zur Ermittlung der 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 Behandlungsgruppe als Kovariate.
- Cox-Modell stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. Datenerhebungsformular (Case Report Form, CRF)
- Multivariates Cox-Modell stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie und Therapielinie (laut IVRS), das um folgende Faktoren adjustiert wurde: Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Geschlecht, ECOG Performance Status, Raucher, Altersgruppe I (< 65, ≥ 65), EGFR-Mutationsstatus, ALK-Translokationsstatus und Zelltyp NSCLC.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

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

Das Gesamtüberleben (OS) ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in onkologischen Studien, jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Cross-over und von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotential. Aus diesem Grund ist Progressionsfreies Überleben (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.“ (3, 4).

PFS wird von BMS als relevante zusätzliche Analyse zum Gesamtüberleben (OS) angesehen. BMS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bestehen (29).

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 (inkl. palliativer Strahlentherapie von Nicht-Zielläsionen der Knochen oder von ZNS-Läsionen unter der Studienmedikation) 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. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), inkl. Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

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 (3). In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Analyse von ORR alleine werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens (Best Overall Response, BOR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) dargestellt.

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 (ohne palliative Strahlentherapie von Nicht-Zielläsionen der Knochen oder von ZNS-Läsionen unter der Studienmedikation) 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. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein. Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die vom Studienarzt nach RECIST v1.1 bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, wurde die Dauer des Ansprechens (DOR) zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.

Die für binäre Endpunkte relevanten Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (relative risk, RR), reversiertes relatives Risiko (RRR; Kehrwert des RR) sowie absolute Risikoreduktion (ARR) von Nivolumab vs. Komparator jeweils inklusive 95 %-KI wurden nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Randomisierungsstrata berechnet. ARR ist Nivolumab minus Komparator. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) wurde mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Die Berechnung und Darstellung des RRR (umgedrehte Effektrichtung) erfolgten lediglich aus formalen Gründen und nur in solchen Fällen, in denen das $RR > 1$ war.

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität

Für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS, den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS und die generische Lebensqualität gemäß dem EQ-5D-Index-Wert wurde als Sensitivitätsanalyse ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) angewendet, um den Einfluß fehlender Rückläufe auf die Ergebnisse zu bewerten. Dazu wurde die Variable Zeitpunkt des Dropouts (frühes vs. spätes Dropout; Dropout bezeichnet den Abbruch des Rücklaufs) basierend auf der medianen letzten Rücklaufwoche definiert und als weitere Variable im MMRM untersucht. Zwei Interaktionen wurden untersucht:

- Behandlung*Zeitpunkt des Dropouts zur Feststellung, ob der Zeitpunkt des Dropouts einen Einfluß auf den Behandlungseffekt insgesamt hat.
- Behandlung*Erhebungszeitpunkt*Zeitpunkt des Dropouts zur Feststellung, ob der Zeitpunkt des Dropouts einen Einfluß auf den zeitlichen Verlauf des Behandlungseffekt hat.

Für die Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS), den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS und die generische Lebensqualität gemäß dem EQ-5D-Index-Wert wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) durchgeführt. Das MMRM wurde mit den im Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methoden für kontinuierliche Endpunkte berechnet.

Für den Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS, den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS und die generische Lebensqualität gemäß dem EQ-5D-Index-Wert wurde jeweils als weitere Sensitivitätsanalyse die mittlere Änderung zu Studienbeginn an jedem Zeitpunkt pro Behandlungsgruppe mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate ermittelt und im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt.

Für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS wurde in einer weiteren Sensitivitätsanalyse die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um die MID von 10 mm zur Woche 12 ermittelt. Die Verbesserung konnte an einem beliebigen Zeitpunkt zwischen der Randomisierung und der 12. Studienwoche auftreten. Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung wird mit den oben für ORR beschriebenen Methoden für binäre Endpunkte analysiert.

Ergänzende Beschreibung des Sicherheitsprofils – Zusatzanalysen

Zusatzanalyse: 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 BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen.

Die Arzneimittelnebenwirkungen werden analog zur Hauptanalyse der allgemeinen unerwünschten Ereignisse ausgewertet und dargestellt.

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-Regressionsen 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.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bei vorbehandelten NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (CA209-057) sind in Tabelle 4-54 zusammengestellt. Das für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) ist statistisch nicht sinnvoll, weil Patienten doppelt gezählt werden. Dieses Subgruppenmerkmal ist durch die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I bis III abgedeckt.

Zusätzlich zu den im Studienprotokoll a priori geplanten und festgelegten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (30) wurden folgende Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung zusätzlich (post hoc) definiert und durchgeführt:

- Region II (Europa vs. Nicht-Europa)
- Altersgruppe II (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Altersgruppe IV (< 65 Jahre vs. ≥ 65 - < 75 Jahre vs. ≥ 75 - < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre; von der EMA zusätzlich angefordert)
- Ethnie II (weiß vs. andere)
- ECOG Performance Status II (0 vs. ≥ 1)
- EGFR-Mutationsstatus II (positiv vs. nicht nachgewiesen / unbekannt)
- ALK-Translokationsstatus II (positiv vs. nicht nachgewiesen / unbekannt)
- K-RAS-Mutationsstatus II (positiv vs. nicht nachgewiesen / unbekannt)
- MET-Rezeptorstatus II (positiv vs. nicht nachgewiesen / unbekannt)
- Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)

- Therapielinie II (Zweitlinie vs. Drittlinie / andere)
- Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel (Paclitaxel vs. andere; von der EMA zusätzlich angefordert)

Die zusätzlichen Subgruppenanalysen bei den Wirksamkeitsendpunkten sollen dazu dienen, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können.

Bei den UE waren für die Studie CA209-057 in einem studienübergreifenden statistischen Analyseplan (SAP) die als a priori gekennzeichneten Subgruppen definiert (Region I, Geschlecht, Ethnie I) (30). Im Rahmen des Zulassungsverfahrens hatte die EMA post hoc eine zusätzliche Subgruppenanalyse angefordert (Altersgruppe IV). Zusätzlich wurden weitere Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung definiert und post hoc durchgeführt, die sich an den Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte orientieren. Die zusätzlich (post hoc) definierten und durchgeführten Subgruppenanalysen bei den UE sollen dazu dienen, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können und insbesondere auch die Faktoren Alter, Krankheitsstadium bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte auf Effektmodifikation untersuchen zu können.

Insgesamt reflektieren die durchgeführten Subgruppenanalysen (a priori geplante sowie post hoc definierte) zum einen die prognostischen Faktoren im Anwendungsgebiet, die in Abschnitt 4.3.1.2.1 als Charakteristika der Studienpopulationen beschrieben sind. Hierzu zählen Alter, Geschlecht, Ethnie, ECOG Performance Status, das Krankheitsstadium, der Raucherstatus und das Vorliegen von ZNS-Metastasen. Zum anderen erlauben sie die Untersuchung der Art der Vorbehandlung und von Ländereffekten.

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. Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS lag die Rücklaufquote des LCSS-Fragebogens unter Docetaxel an vier Erhebungszeitpunkten unter 70 %. Basierend auf der Rücklaufquote des LCSS-Fragebogens ergab sich für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Aufgrund der Rücklaufquote des LCSS-Fragebogens wurden für die LCSS-Endpunkte keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Time-to-event-Analysen

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als

Kovariaten verwendet. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurde der Chi-Quadrat-Test für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet.

Kontinuierliche Endpunkte

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells waren analog zur Analyse der Gesamtpopulation. 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. 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 in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation dargestellt. Zusätzlich werden in einer separaten Spalte die Interaktions-p-Werte des jeweiligen Tests dargestellt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (2) 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.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte war jedoch eine Reihe von Limitationen (2) zu berücksichtigen.

So konnten 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 eingeschlossene RCT nicht dahingehend gepowert, um eine Überlegenheit von Nivolumab vs. ZVT in den Subgruppen aufzudecken (30), und nur für

wenige Subgruppen wurde stratifiziert randomisiert. Daher sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann nur mit äußerster Vorsicht 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.

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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

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.

⁷ 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.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.*
- *Genaue 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.*

Da eine direkt vergleichende RCT vorlag, war die Durchführung von indirekten Vergleichen nicht nötig.

¹² 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.

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 4-4: 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
CA209-153	nein	ja	laufend	6,5 Jahre geplant	Arm A: Nivolumab Arm B: Nivolumab für ein Jahr
CA209-012	ja	ja	laufend	Geplante Behandlungsdauer mit Nivolumab: bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten, bis Lost-to-Follow-up oder der Rücknahme der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme Follow-up UE: 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation	Arm A: Nivolumab + Gemcitabin + Cisplatin Arm B: Nivolumab + Pemetrexed + Cisplatin Arm C: Nivolumab + Paclitaxel + Carboplatin Arm D: Nivolumab + Bevacizumab Arm E: Nivolumab + Erlotinib Arm F: Nivolumab Arm G: Nivolumab + Ipilimumab Arm H: Nivolumab + Ipilimumab Arm I: Nivolumab + Ipilimumab Arm J: Nivolumab + Ipilimumab Arm K: Nivolumab Arm L: Nivolumab Arm M: Nivolumab Arm N: Nivolumab + Ipilimumab Arm O: Nivolumab + Ipilimumab Arm P: Nivolumab + Ipilimumab Arm Q: Nivolumab + Ipilimumab Arm R: Nivolumab + Ipilimumab Arm S: Nivolumab + Ipilimumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-057	ja	ja	Randomisierte Phase abgeschlossen, offene Extensionsphase laufend	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab <u>Nivolumab</u> Behandlungsdauer: Ø 5,71 (< 0,1 – 24,0) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 11,49 (0,2 – 25,3) Monate <u>Docetaxel</u> Behandlungsdauer: Ø 3,33 (< 0,1 – 15,9) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 10,45 (0,3 – 26,4) Monate <u>UE</u> FU 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation	Arm A: Nivolumab Arm B: Docetaxel
CA209-370	nein	ja	laufend	Bis zu 5 Jahre nachdem der letzte Patient mit der Studienmedikation begonnen hat	Studie besteht aus 5 Sub-Studien (Gruppen A – E) <u>Gruppe A</u> Arm A1: Bevacizumab Arm A2: Bevacizumab + Nivolumab Arm A3: Nivolumab Arm B1: Pemetrexed Arm B2: Pemetrexed + Nivolumab Arm B3: Nivolumab <u>Gruppe B</u> Arm A: Nivolumab Arm B: Best Supportive Care

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<p>(BSC)</p> <p>Gruppe C Arm A (nicht-plattenepitheliale Histologie): Carboplatin + nab-Paclitaxel Carboplatin + Paclitaxel Carboplatin + Pemetrexed Carboplatin + Docetaxel Paclitaxel Docetaxel Gemcitabin Pemetrexed Arm A (plattenepitheliale Histologie): Carboplatin + nab-Paclitaxel Carboplatin + Paclitaxel Carboplatin + Gemcitabin Carboplatin + Docetaxel Paclitaxel Docetaxel Gemcitabin Arm B: Nivolumab</p> <p>Gruppe D Arm A: Erlotinib Arm B: Nivolumab + Erlotinib</p> <p>Gruppe E Nivolumab + Crizotinib</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-078	nein	ja	laufend	Die Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab: Zeitpunkt der finalen Analyse nach 348 Todesfällen (voraussichtlich nach 37 Monaten)	Arm A: Nivolumab Arm B: Docetaxel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 09.03.2016.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CA209-153	Falsche Vergleichstherapie (Nivolumab versus Nivolumab)
CA209-012	Falsche Vergleichstherapie (Nivolumab versus Kombination mit Nivolumab)
CA209-370	Gruppe A: Falsche Intervention (Dosierung von Nivolumab nicht zulassungskonform (240 mg alle 2 Wochen)Vergleichstherapie; Gruppe B: Falsche Patientenpopulation (kein expliziter Einschluss von Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten); Gruppen C – E: Falsche Patientenpopulation (therapienaive Patienten)
CA209-078	Das Kriterium Datenquelle ist nicht erfüllt: Die Studie hat zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht mit der Rekrutierung der Patienten begonnen. Anmerkung: In die Studie werden zum Großteil chinesische Patienten eingeschlossen.

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.

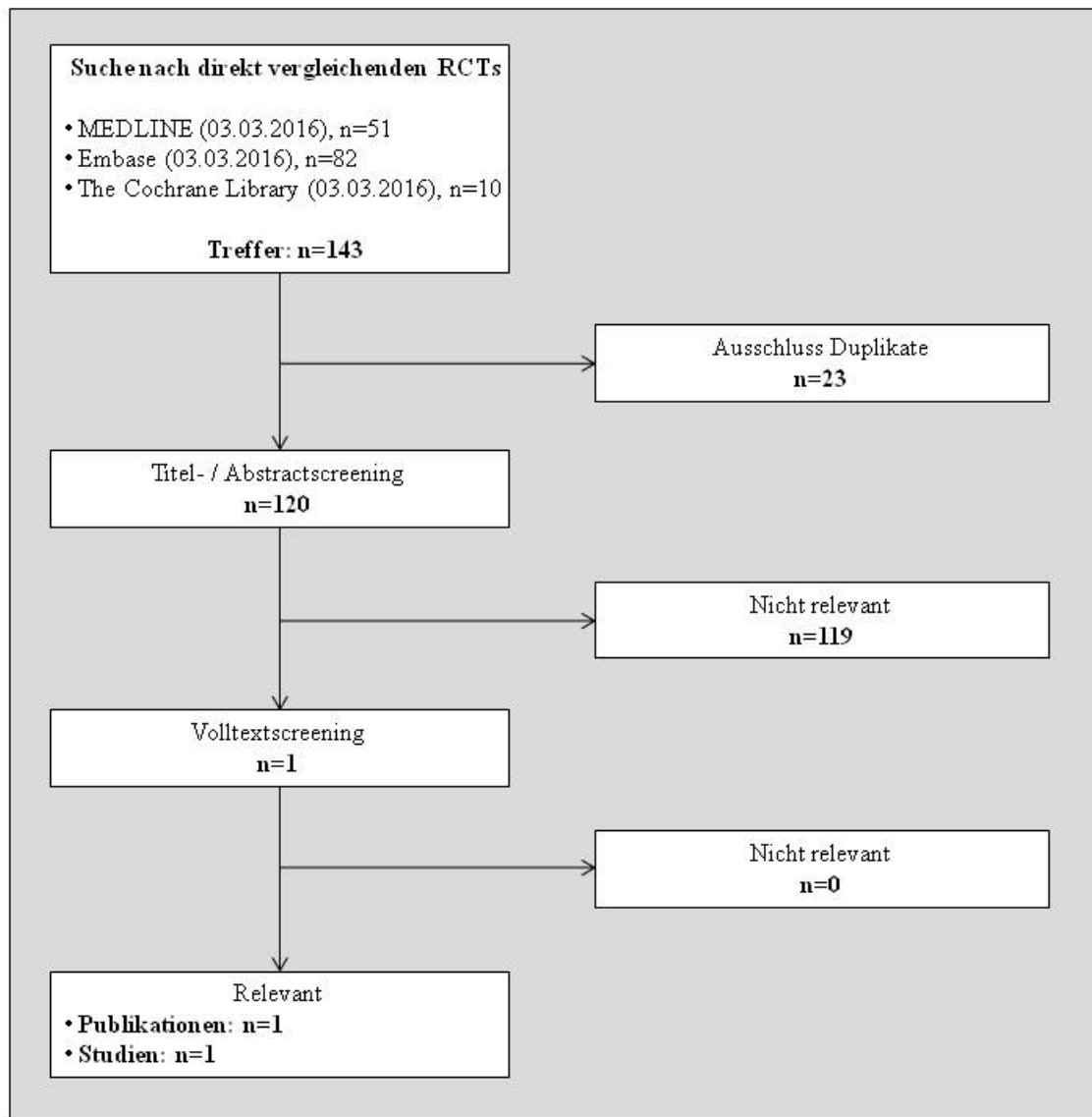


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) 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 4-6: 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)
CA209-057	Clinicaltrials.gov Register- eintrag (31) ICTRP WHO Register- eintrag (32) EU Clinical Trials Register- eintrag (33) PharmNet.Bund Register- eintrag (34)	ja	ja	laufend
^a : Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand 09.03.2016 (zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Die eine lt. Tabelle 4-6 relevante Studie wurde jeweils in 4 Studienregistern gefunden, woraus sich eine Trefferzahl von 4 ergibt.

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 4-7: 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])
CA209-057 ⁽¹⁾	ja	ja	nein	ja (30, 35)	ja (31-34)	ja (36, 37)

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.

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.

(1) Die RCT CA209-057 erlaubt den Vergleich von Nivolumab mit Docetaxel. Für den Vergleich von Nivolumab mit Best-Supportive-Care wurde keine RCT identifiziert.

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.

Tabelle 4-8: 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
CA209-057	RCT, offen, parallel	Erwachsene, NSCLC Stadium IIIB und IV mit nicht-platten-epithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie	Nivolumab (n = 292) Docetaxel (n = 290)	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab <u>Nivolumab</u> Behandlungsdauer: Ø 5,71 (< 0,1 – 24,0) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 11,49 (0,2 – 25,3) Monate <u>Docetaxel</u> Behandlungsdauer: Ø 3,33 (< 0,1 – 15,9) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 10,45 (0,3 – 26,4) Monate <u>UE</u> FU 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der	106 Studienzentren in 22 Ländern weltweit (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Kanada, Mexiko, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA) 11/2012 – 02/2015	Primärer EP: Gesamtüberleben (OS) Patientenrelevante sekundäre EP: Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS Patientenrelevante explorative EP: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS, Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D, Sicherheit und Verträglichkeit (UE)

Studienmedikation

∅ = Durchschnitt; EP = Endpunkt; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FU = Follow-up; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); RCT = randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nivolumab	Docetaxel
CA209-057	Keine Prämedikation vorgesehen Q2W Nivolumab 3mg/kg Körpergewicht; i.v. Infusion Keine Dosisescalation oder –reduktion vorgesehen	Prä-/Begleitmedikation mit Dexamethason 8 mg BID am Tag vor der Docetaxel-Gabe, am selben Tag und am Tag danach; oral Q3W Docetaxel 75 mg/m ² Körperoberfläche (KOF); IV Infusion Im Fall von Toxizität schrittweise Dosisreduktion (1. Reduktionsschritt auf 55 mg/m ² KOF, 2. Reduktionsschritt auf 37,5 mg/m ² KOF)
BID = 2-mal täglich; i.v. = intravenös; KOF = Körperoberfläche; Q2W = alle 2 Wochen; Q3W = alle 3 Wochen		

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populations- charakteristika	CA209-057 Nivolumab N = 292	CA209-057 Docetaxel N = 290
Alter [Jahre]		
Mittelwert	60,9	62,3
Median	61,0	64,0
Min; Max	37; 84	21; 85
Standardabweichung	9,27	9,75
Altersgruppe [n (%)]		
< 65	184 (63,0)	155 (53,4)
≥ 65 - < 75 Jahre	88 (30,1)	112 (38,6)
≥ 75 - < 85 Jahre	20 (6,8)	21 (7,2)
≥ 85	0	2 (0,7)
≥75	20 (6,8)	23 (7,9)
≥65	108 (37,0)	135 (46,6)
Geschlecht [n (%)]		
männlich	151 (51,7)	168 (57,9)
weiblich	141 (48,3)	122 (42,1)

Populations- charakteristika	CA209-057 Nivolumab N = 292	CA209-057 Docetaxel N = 290
Ethnie [n (%)]		
weiß	267 (91,4)	266 (91,7)
schwarz/afroamerikanisch	7 (2,4)	9 (3,1)
asiatisch	9 (3,1)	8 (2,8)
amerik. Indianer/Alaska	1 (0,3)	0
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0	1 (0,3)
andere	8 (2,7)	6 (2,1)
Region [n (%)]		
USA / Kanada	105 (36,0)	110 (37,9)
Europa	135 (46,2)	134 (46,2)
Rest der Welt	52 (17,8)	46 (15,9)
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % [n (%)]		
positiv	123 (42,1)	123 (42,4)
negativ	108 (37,0)	101 (34,8)
nicht quantifizierbar	61 (20,9)	66 (22,8)
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % [n (%)]		
positiv	95 (32,5)	86 (29,7)
negativ	136 (46,6)	138 (47,6)
nicht quantifizierbar	61 (20,9)	66 (22,8)
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % [n (%)]		
positiv	86 (29,5)	79 (27,2)
negativ	145 (49,7)	145 (49,7)
nicht quantifizierbar	61 (20,9)	66 (22,8)
Zelltyp NSCLC [n (%)]		
Adenokarzinom	268 (91,8)	273 (94,1)
großzelliges Karzinom	7 (2,4)	7 (2,4)
bronchio-alveoläres Karzinom	5 (1,7)	0
andere	12 (4,1)	10 (3,4)
EGFR-Mutationsstatus [n (%)]		
positiv	44 (15,1)	38 (13,1)
nicht nachgewiesen	168 (57,5)	172 (59,3)
unbekannt	80 (27,4)	80 (27,6)
ALK-Translokationsstatus [n (%)]		
positiv	13 (4,5)	8 (2,8)
nicht nachgewiesen	113 (38,7)	130 (44,8)
unbekannt	166 (56,8)	152 (52,4)

Populations- charakteristika	CA209-057 Nivolumab N = 292	CA209-057 Docetaxel N = 290
K-RAS-Mutationsstatus [n (%)]		
positiv	28 (9,6)	34 (11,7)
nicht nachgewiesen	60 (20,5)	63 (21,7)
unbekannt	204 (69,9)	193 (66,6)
MET-Rezeptorstatus [n (%)]		
positiv	2 (0,7)	3 (1,0)
nicht nachgewiesen	6 (2,1)	5 (1,7)
unbekannt	284 (97,3)	282 (97,2)
Therapielinie [n (%)]		
Zweitlinie	256 (87,7)	259 (89,3)
Drittlinie	35 (12,0)	31 (10,7)
andere ⁽¹⁾	1 (0,3)	0
Vorherige Erhaltungstherapie [n (%)]		
ja	122 (41,8)	111 (38,3)
nein	170 (58,2)	179 (61,7)
Raucher [n (%)]		
aktiver bzw. früherer Raucher	231 (79,1)	227 (78,3)
Nie-Raucher	58 (19,9)	60 (20,7)
unbekannt	3 (1,0)	3 (1,0)
ZNS-Metastasen [n (%)]		
ja	34 (11,6)	34 (11,7)
nein	258 (88,4)	256 (88,3)
ECOG Performance Status [n (%)]		
0	84 (28,8)	95 (32,8)
1	208 (71,2)	193 (66,6)
2	0	0
3	0	1 (0,3)
4	0	0
nicht berichtet	0	1 (0,3)
Krankheitsstadium [n (%)]		
IIIB	20 (6,8)	24 (8,3)
IV	272 (93,2)	266 (91,7)
Art des vorherigen Platinregimes [n (%)]		
Carboplatin	192 (65,8)	207 (71,4)
Cisplatin	125 (42,8)	107 (36,9)

Populations- charakteristika	CA209-057 Nivolumab N = 292	CA209-057 Docetaxel N = 290
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel [n (%)]		
Paclitaxel	68 (23,3)	69 (23,8)
andere	224 (76,7)	221 (76,2)
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung [n (%)]		
< 1 Jahr	176 (60,3)	174 (60,0)
andere	116 (39,7)	116 (40,0)
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie [n (%)]		
< 3 Monate	181 (62,0)	183 (63,1)
3 - 6 Monate	59 (20,2)	56 (19,3)
> 6 Monate	52 (17,8)	51 (17,6)
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ZNS = Zentrales Nervensystem		
(1) Bei „andere“ handelt es sich um einen Patienten im Nivolumab-Arm in der Viertlinie oder einer höheren Linie (die Erstlinie ist gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie ausgeschlossen).		

Tabelle 4-11: Beobachtungs- und Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beobachtungs- und Behandlungsdauer	CA209-057 Nivolumab N = 287⁽¹⁾	CA209-057 Docetaxel N = 268⁽¹⁾
Beobachtungsdauer (Monate)		
Mittelwert	11,49	10,45
Median	12,16	9,79
Minimum; Maximum	0,2; 25,3	0,3; 26,4
Standardabweichung (SD)	7,380	6,327
Behandlungsdauer (Monate)		
Mittelwert	5,71	3,33
Median	2,60	2,32
Minimum, Maximum	<0,1; 24,0	<0,1; 15,9
Standardabweichung (SD)	6,561	3,014
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (All Treated Population).		

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.

CA209-057

Studienziel: Als primäre Fragestellung der Studie CA209-057 sollte untersucht werden, welchen klinischen Vorteil (Überlegenheit) – ausgedrückt als Dauer des Gesamtüberlebens (OS) – Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie hat, die eine Zweitlinientherapie nach vorheriger Chemotherapie beginnen oder die eine Drittlinientherapie nach vorheriger Chemotherapie und Therapie mit einem EGFR/ALK-TKI beginnen mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation oder einer ALK-Translokation ihres Tumors.

Studiendesign: CA209-057 ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Von den 582 randomisierten Patienten wurden 269 (46,2 %) in Zentren in Europa, 215 (36,9 %) in Zentren in Nordamerika sowie 98 (16,8 %) in Zentren im Rest der Welt eingeschlossen.

Interventionen: 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. Im Kontrollarm wurde den Patienten alle 3 Wochen Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Infusion verabreicht. Am Tag vor der Docetaxel-Gabe, am selben Tag und am Tag danach erfolgte eine Prä-/Begleitmedikation mit oralem Dexamethason 8 mg 2-mal täglich. Eine Dosisescalation oder -reduktion war im Nivolumab-Arm nicht vorgesehen. Im Docetaxel-Arm konnte die Dosis im Fall von Toxizität schrittweise reduziert werden (1. Reduktionsschritt auf 55 mg/m² KOF, 2. Reduktionsschritt auf 37,5 mg/m² KOF).

Fallzahl: Für die Studie CA209-057 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) bezieht. Für die Verteilung der Ereignisse wurden die Annahmen getroffen, dass sie in der Docetaxel-Gruppe exponentiell verläuft, hingegen in der Nivolumab-Gruppe ein Langzeitüberleben und ein verzögerter Wirkungseintritt auftritt. Mit der entsprechend berechneten erforderlichen Fallzahl von 574 Studienteilnehmern liegen die Power der geplanten Interimsanalyse bei 59 % und die Power der finalen OS-Analyse bei 90 %.

Patientenpopulation: Die Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB und IV) mit nicht-plattenepithelialer Histologie, die eine Zweitlinientherapie nach vorheriger Chemotherapie beginnen oder die eine Drittlinientherapie nach vorheriger Chemotherapie und Therapie mit einem EGFR/ALK-TKI beginnen mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation oder einer ALK-Translokation ihres Tumors. Die Erkrankung sollte durch CT oder MRT entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein.

Randomisierung: In der Studie CA209-057 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Studienarmen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie [ja vs. nein] und Therapielinie [Zweitlinie vs. Drittlinie] als permutierte Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratums.

Studiendauer: Für die Studie CA209-057 hing die geplante Dauer vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Die finale Analyse zum Endpunkt OS war vorgesehen, wenn 442 Todesfälle aufgetreten sind, eine Interimsanalyse war bei 380 Todesfällen geplant. Die Studie wurde vorzeitig auf Empfehlung des unabhängigen Datenkontrollkomitees (Data Monitoring Committee, DMC) beendet, da die formale Interimsanalyse für das Gesamtüberleben die Überlegenheit von Nivolumab zeigte. Der finale klinische Studienbericht und die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Studienzeitraum vom 2. November 2012 bis 18. März 2015 (1. Datenschnitt). Zusätzlich werden für das Gesamtüberleben die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 1. Juli 2015 dargestellt.

Bei den 287 mit Nivolumab behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 5,71 Monate (Minimum < 0,1 Monate, Maximum 24,0 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug 11,49 Monate (Minimum 0,2 Monate, Maximum 25,3 Monate).

Bei den 268 mit Docetaxel behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 3,33 Monate (Minimum < 0,1 Monate, Maximum 15,9 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug 10,45 Monate (Minimum 0,3 Monate, Maximum 26,4 Monate).

Patientenrelevante Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS) als primärer Endpunkt
- Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS
- Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D
- Verträglichkeit

Patientencharakteristika:

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen der Studie CA209-057 waren vergleichbar hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika, die für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie typisch sind (Tabelle 4-10).

Die Patienten in der Nivolumab- bzw. Docetaxel-Gruppe waren im Durchschnitt 61 bzw. 62 Jahre alt und rund 52 bzw. 58 % waren männlich. 91 bzw. 92 % der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet, jeweils 46 % der Patienten wurden in Europa (inkl. Deutschland) randomisiert. Bzgl. des ECOG Performance Status 1 war der Anteil der Patienten in der Nivolumab-Gruppe geringfügig höher als derjenige in der Docetaxel-Gruppe. Im Hinblick auf die Dauer von Diagnose bis zur Randomisierung und die Vorbehandlung in Bezug auf Paclitaxel gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Therapielinie (Zweit- oder Drittlinie), vorheriger Erhaltungstherapie (ja oder nein), Krankheitsstadium (IIIB oder IV) sowie ZNS-Metastasen (ja oder nein) waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Des Weiteren waren die histologischen Eigenschaften (Zelltyp, PD-L1-Status, EGFR-Mutationsstatus, ALK-Translokationsstatus, K-RAS-Mutationsstatus und MET-Rezeptorstatus) in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-057 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-057 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa, USA und Kanada) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 83 % der gesamten Studienpopulation), und 91,6 % der gesamten Studienpopulation zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-10).

Zum anderen sind demografische Eigenschaften der Studienpopulation mit NSCLC-Patienten in Deutschland vergleichbar. Die LENS-Studie ist eine repräsentative, retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf den Patientendaten von Onkologen und Pulmologen in vier europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Spanien und Italien). Eine stratifizierte, zufällige Quotenstichprobe von Onkologen und Pulmologen wurde aus einer nationalen Ärztedatenbank (kombinierte Daten aus regionalen und nationalen Ärzteverbänden, onkologischen Fachgesellschaften, usw.) gezogen. Von diesen Ärzten wurden lt. den Ein- und Ausschlusskriterien diejenigen erwachsenen Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 1. Juli 2009 und dem 31. August 2011 zum 1. Mal mit NSCLC im Stadium IIIB/IV diagnostiziert wurden, die eine systemische Zweitlinientherapie begannen (nur Kohorte II) und für die die benötigten Daten bereitgestellt werden konnten. Die relevante Kohorte II bestand aus 418 Patienten mit NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie, davon 104 Patienten aus Deutschland. Ziele der LENS-Studie waren u.a. die Charakterisierung der Patienten und Beschreibung der Behandlungsmuster in der ersten und weiteren Therapielinien (Kohorten I und II). Eine Gegenüberstellung der Populationscharakteristika der Patienten der Studie CA209-057 mit denjenigen der LENS-Studie erfolgt in Tabelle 4-12. Die beiden Patientenpopulationen sind bezüglich des Alters vergleichbar. Weitgehend vergleichbar ist der ECOG Performance Status der Patienten. Das Fehlen von Patienten mit ECOG

Performance Status ≥ 2 in der Studie CA209-057 ist durch die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie bedingt (38-40). Geringe Unterschiede zwischen beiden Patientenpopulationen beim Krankheitsstadium könnten durch die unterschiedlichen Erfassungszeitpunkte erklärt werden. So wurden die Daten der Patienten der Studie CA209-057 zu Studienbeginn, also zeitgleich mit dem Beginn der systemischen Zweit- oder Drittlinientherapie erhoben. In der LENS-Studie erfolgte die Erfassung bereits zum Zeitpunkt, zu welchem die Patienten zum 1. Mal mit NSCLC im Stadium IIIB/IV diagnostiziert wurden. Vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Beginn der systemischen Zweit- oder Drittlinientherapie könnte bei einigen Patienten das Krankheitsstadium von IIIB zu IV fortgeschritten sein. 46 % der Studienpopulation von CA209-057 kommen aus Europa. Auch das IQWiG bestätigt, dass auf Grund der Übereinstimmung der deutschen und europäischen Leitlinien eine Übertragbarkeit der Daten auf die deutsche Versorgungssituation gegeben ist (41). Insgesamt sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation somit auf Europa und auch auf Deutschland übertragbar.

Demnach gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen seien.

Tabelle 4-12: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika

Populationscharakteristika	CA209-057		LENS
	Nivolumab	Docetaxel	Kohorte II
	N = 292	N = 290	N = 418
Alter [Jahre]			
Mittelwert	60,9	62,3	63,7
Median	61	64	64
Min; Max	37 ; 84	21 ; 85	33 ; 90
Standardabweichung	9,27	9,75	k.A.
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	151 (51,7)	168 (57,9)	269 (64,6)
Weiblich	141 (48,3)	122 (42,1)	149 (35,6)
ECOG Performance Status [n (%)]			
0	84 (28,8)	95 (32,8)	97 (23,2)
1	208 (71,2)	193 (66,6)	263 (62,9)
2	0	0	52 (12,4)
3	0	1 (0,3)	3 (0,7)
4	0	0	1 (0,2)
nicht berichtet	0	1 (0,3)	2 (0,5)
Krankheitsstadium [n (%)]			
IIIB	20 (6,8)	24 (8,3)	70 (16,7)
IV	272 (93,2)	266 (91,7)	347 (83,3)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; k.A. = keine Angabe; LENS = Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC

Quelle: (38-40)

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten

Für den Vergleich von Nivolumab mit BSC wurde keine Studie in der Population der Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten identifiziert.

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 4-13: 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			
CA209-057	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. Es handelte sich um eine offene Studie. 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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS	Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D	Verträglichkeit ⁽¹⁾
CA209-057	ja	ja	ja	ja	ja	ja

(1) Dargestellt als jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE.

4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-057

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 4-15: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-057	<p>Mortalität im Sinne von 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.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</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"> Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden ein unstratifiziertes Cox-Modell, ein mit den Stratifizierungsfaktoren lt. CRF stratifiziertes Cox-Modell sowie ein multivariates (erweitertes) stratifiziertes Cox-Modell verwendet. <p>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progressionsfreies Überleben (PFS) Objektive Ansprechrate (ORR) inkl. Dauer des Ansprechens (DOR)

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-057

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-057	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. Weniger als die Hälfte der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (42,1 % vs. 49,7 % für Nivolumab vs. Docetaxel). In beiden Armen wurden insbesondere Chemotherapien als Einzelsubstanzen als Folgetherapie gegeben. Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Beginn der Extensionsphase kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund des großen Effekts von Nivolumab vs. Docetaxel beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-17: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-057

Folgetherapie	Nivolumab N = 292 ⁽¹⁾	Docetaxel N = 290 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
Patienten mit Folgetherapien ⁽³⁾	152 (52,1)	175 (60,3)
Nachfolgende Radiotherapie	76 (26,0)	87 (30,0)
• Erlaubte Radiotherapie während der Studie ⁽⁴⁾	8 (2,7)	3 (1,0)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	12 (4,1)	11 (3,8)
Nachfolgende systemische Therapie	123 (42,1)	144 (49,7)
• Nachfolgende Immuntherapie	1 (0,3)	6 (2,1)
○ Anti CA6	1 (0,3)	0
○ Immuntherapie	0	1 (0,3)
○ MEDI 4736	0	1 (0,3)
○ MPDL 3280A	0	2 (0,7)
○ Nivolumab	0	1 (0,3)
○ Pembrolizumab	0	1 (0,3)
• ALK/EGFR-Inhibitor	32 (11,0)	64 (22,1)
○ Erlotinib	19 (6,5)	50 (17,2)
○ Afatinib	10 (3,4)	7 (2,4)
○ Crizotinib	3 (1,0)	4 (1,4)
○ AZD 9291	1 (0,3)	0
○ CO 1686	1 (0,3)	0
○ Gefitinib	0	5 (1,7)
• Andere systemische Therapie - Prüfpräparate	18 (6,2)	12 (4,1)
○ Denosumab	2 (0,7)	1 (0,3)
○ Zoledronsäure	2 (0,7)	2 (0,7)
○ BAY 1129980	1 (0,3)	0
○ CC 223	1 (0,3)	0
○ Chemoembolisation mit Mitomycin und Gemcitabin	1 (0,3)	0
○ Chemoembolisation mit Mitomycin, Gemcitabin, Cisplatin, Lipiodol und Embocept	1 (0,3)	0
○ DEBIO 0932	1 (0,3)	0
○ TKI-Prüfpräparat	1 (0,3)	0
○ Hydroxychloroquin	1 (0,3)	0
○ IMMU 132	1 (0,3)	0
○ LY 2835219	1 (0,3)	0
○ LY 3009120	1 (0,3)	0

Folgetherapie	Nivolumab N = 292 ⁽¹⁾	Docetaxel N = 290 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
○ OPB 111077	1 (0,3)	0
○ PF 06263507	1 (0,3)	0
○ PM (Prüfpräparat)	1 (0,3)	0
○ Refametinib	1 (0,3)	0
○ SPI 1620	1 (0,3)	1 (0,3)
○ SPI-162 (Lungenkrebs) SPI-162-Prüfpräparat zur Behandlung von Lungenkrebs	1 (0,3)	0
○ ARQ 197	0	1 (0,3)
○ BGB 283	0	1 (0,3)
○ FUS 1	0	1 (0,3)
○ IMGN 853	0	1 (0,3)
○ Prüfpräparat	0	1 (0,3)
○ LMP 400	0	1 (0,3)
○ Misteltherapie	0	1 (0,3)
○ TKI-Prüfpräparat	0	1 (0,3)
○ Veliparib/Placebo	0	1 (0,3)
• Andere systemische Therapie - Chemotherapie	110 (37,7)	100 (34,5)
○ Docetaxel	66 (22,6)	14 (4,8)
○ Gemcitabin	27 (9,2)	44 (15,2)
○ Pemetrexed	21 (7,2)	32 (11,0)
○ Carboplatin	20 (6,8)	19 (6,6)
○ Paclitaxel	20 (6,8)	11 (3,8)
○ Vinorelbin	15 (5,1)	29 (10,0)
○ Bevacizumab	9 (3,1)	6 (2,1)
○ Cisplatin	4 (1,4)	3 (1,0)
○ Temozolomid	2 (0,7)	0
○ Cabozantinib	1 (0,3)	0
○ Capecitabin	1 (0,3)	0
○ Dasatinib	1 (0,3)	0
○ Doxorubicin	1 (0,3)	0
○ Etoposid	1 (0,3)	1 (0,3)
○ Everolimus	1 (0,3)	0
○ Irinotecan	1 (0,3)	1 (0,3)
○ Nintedanib	1 (0,3)	1 (0,3)

Folgetherapie	Nivolumab N = 292 ⁽¹⁾	Docetaxel N = 290 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
○ Panitumumab	1 (0,3)	0
○ Regorafenib	1 (0,3)	0
○ Vemurafenib	1 (0,3)	0
○ Vorinostat	1 (0,3)	0
○ Cabazitaxel	0	1 (0,3)
○ Cetuximab	0	3 (1,0)
○ Cytarabin	0	1 (0,3)
○ Dabrafenib	0	1 (0,3)
○ Liposomales Doxorubicin	0	1 (0,3)
○ Methotrexat	0	1 (0,3)
○ Mitomycin	0	1 (0,3)
○ Trametinib	0	1 (0,3)
○ Trastuzumab	0	1 (0,3)
<p>(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).</p> <p>(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.</p> <p>(3) Als Folgetherapie gilt jede Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung). Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.</p> <p>(4) Patienten, die eine lt. Studienprotokoll erlaubte palliative Radiotherapie während der Studie erhielten (Radiotherapie nach oder zum Beginn und vor Beendigung der Studienmedikation)</p>		

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 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-057 (Datenschnitt vom 18.03.2015)

Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
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 [95,92% KI] ⁽²⁾ [95% KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
292	190 (65,1)	102 (34,9)	12,19 (9,66; 14,98)	290	223 (76,9)	67 (23,1)	9,36 (8,05; 10,68)	0,73 (0,59; 0,89) (0,60; 0,89)	0,0015	2,83

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; 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 stratifiziert nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in CA209-057 ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,73 (95 %-KI: 0,60; 0,89), p = 0,0015. Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Nivolumab um 27 % gegenüber Docetaxel gesenkt wurde.

Die mediane Überlebenszeit in der Docetaxel-Gruppe betrug 9,36 Monate (95 %-KI: 8,05; 10,68) und in der Nivolumab-Gruppe 12,19 Monate (95 %-KI: 9,66; 14,98). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 2,83 Monaten gegenüber den Patienten in der Docetaxel-Gruppe auf, wie der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in CA209-057 zu entnehmen ist (Abbildung 2).

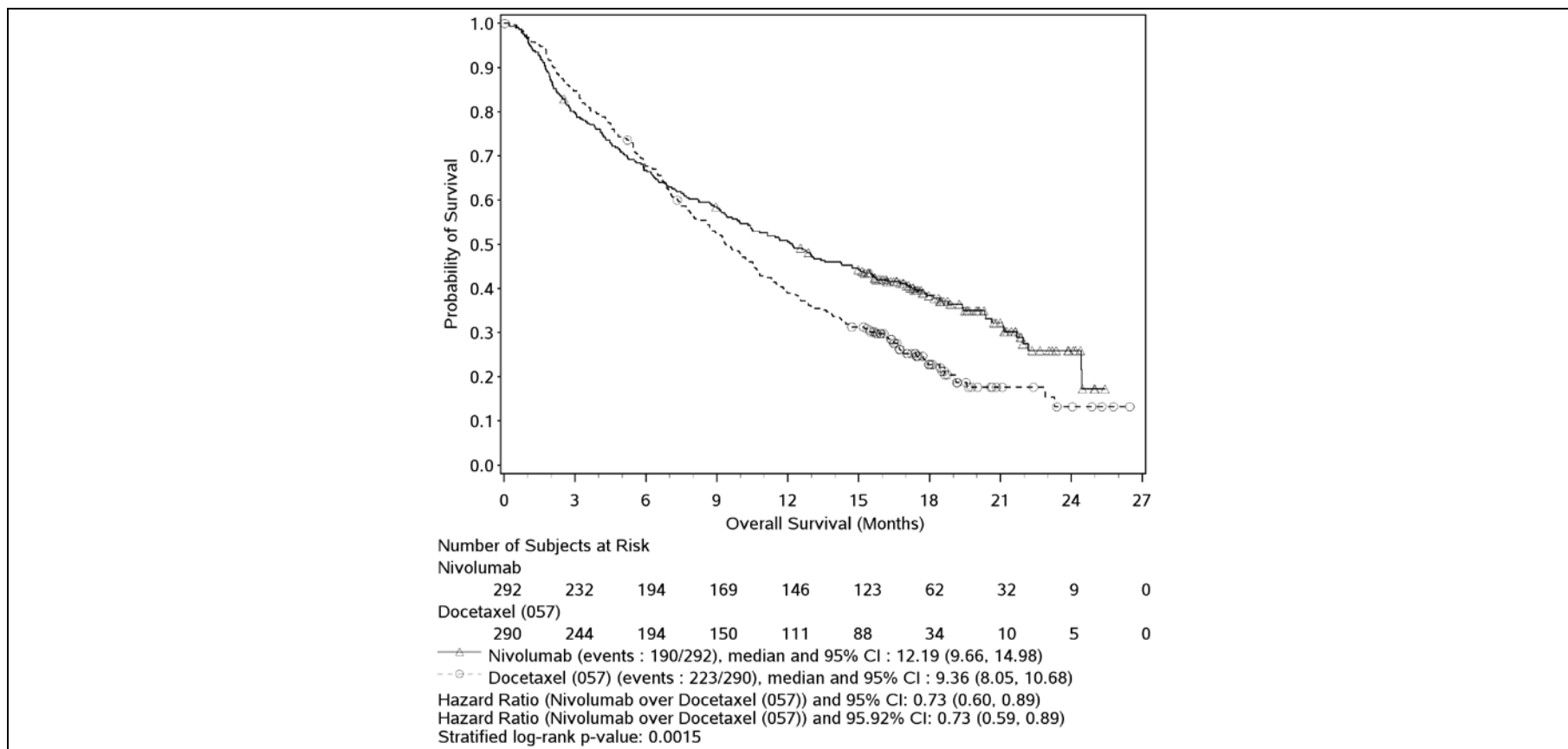


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-057 (Datenschnitt vom 18.03.2015)

Entsprechend zeigten sich bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten in CA209-057 deutliche Vorteile von Nivolumab (Tabelle 4-19) bei den 1-Jahres-Überlebensraten: So war diese mit 50,5 % (95 %-KI: 44,6; 56,1) in der Nivolumab-Gruppe 1,29-mal so hoch wie die in der Docetaxel-Gruppe mit 39,0 % (95 %-KI: 33,3; 44,6).

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

Innerhalb der ersten 3 Monate verstarb im Nivolumab-Arm eine größere Patientenanzahl (59/292; 20,2 %) im Vergleich zum Docetaxel-Arm (44/290; 15,2 %). Die Ergebnisse einer explorativen, multivariaten post-hoc-Analyse zeigten, dass mit Nivolumab behandelte Patienten, die prognostisch ungünstigere Faktoren und/oder einen aggressiven Krankheitsverlauf in Kombination mit einer geringen oder keiner PD-L1-Expression aufweisen, ein höheres Risiko haben können innerhalb der ersten 3 Monate zu versterben (1).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-057 (Datenschnitt vom 18.03.2015)

	Nivolumab N = 292	Docetaxel N = 290
Erhebungszeitpunkte	Überlebensrate in % [95% KI]⁽¹⁾	Überlebensrate in % [95% KI]⁽¹⁾
6 Monate	66,7 (61,0; 71,8)	67,7 (61,9; 72,7)
12 Monate	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern		

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-20: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-057 (Datenschnitt vom 18.03.2015)

	Nivolumab vs. Docetaxel
	HR [95% KI]
Unstratifizierte Analyse (1)	0,75 (0,62; 0,91)
Stratifizierte Analyse (2)	0,74 (0,61; 0,90)
Multivariate Analyse (3)	0,71 (0,58; 0,87)
<p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. CRF. Die Sensitivitätsanalyse mit den Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn lt. CRF wurde durchgeführt, da mindestens einer der Stratifikationsfaktoren zu Studienbeginn lt. IVRS für mindestens 10 % der randomisierten Patienten abweicht.</p> <p>(3) Multivariates Cox-Modell stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie und Therapielinie (lt. IVRS). Das Modell wurde um folgende Faktoren adjustiert: Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Geschlecht, ECOG Performance Status, Raucher, Altersgruppe I (< 65, ≥ 65), EGFR-Mutationsstatus, ALK-Translokationsstatus und Zelltyp NSCLC.</p>	

Drei Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse gegenüber prognostischen und prädiktiven Faktoren (Tabelle 4-20): In der Hauptanalyse beträgt das HR für Nivolumab vs. Docetaxel 0,73 (95 %-KI: 0,60; 0,89), in der unstratifizierten Analyse 0,75 (95 %-KI: 0,62; 0,91), in der stratifizierten Analyse mit Werten lt. CRF 0,74 (95 %-KI: 0,61; 0,90) und in der multivariaten Analyse 0,71 (95 %-KI: 0,58; 0,87).

Analysen zum 2. Datenschnitt vom 01.07.2015

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-057 (2. Datenschnitt vom 01.07.2015)

Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
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⁾	AD in Monaten
292	206 (70,5)	86 (29,5)	12,21 (9,66; 15,08)	290	236 (81,4)	54 (18,6)	9,36 (8,05; 10,68)	0,72 (0,60; 0,88)	0,0009	2,85

Datenschnitt vom 01.07.2015; Anzahl der Cross-Over-Patienten: 0.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; 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 stratifiziert nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 01.07.2015 (HR für Nivolumab vs. Docetaxel 0,72 (95 %-KI: 0,60; 0,88) bestätigen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.03.2015.

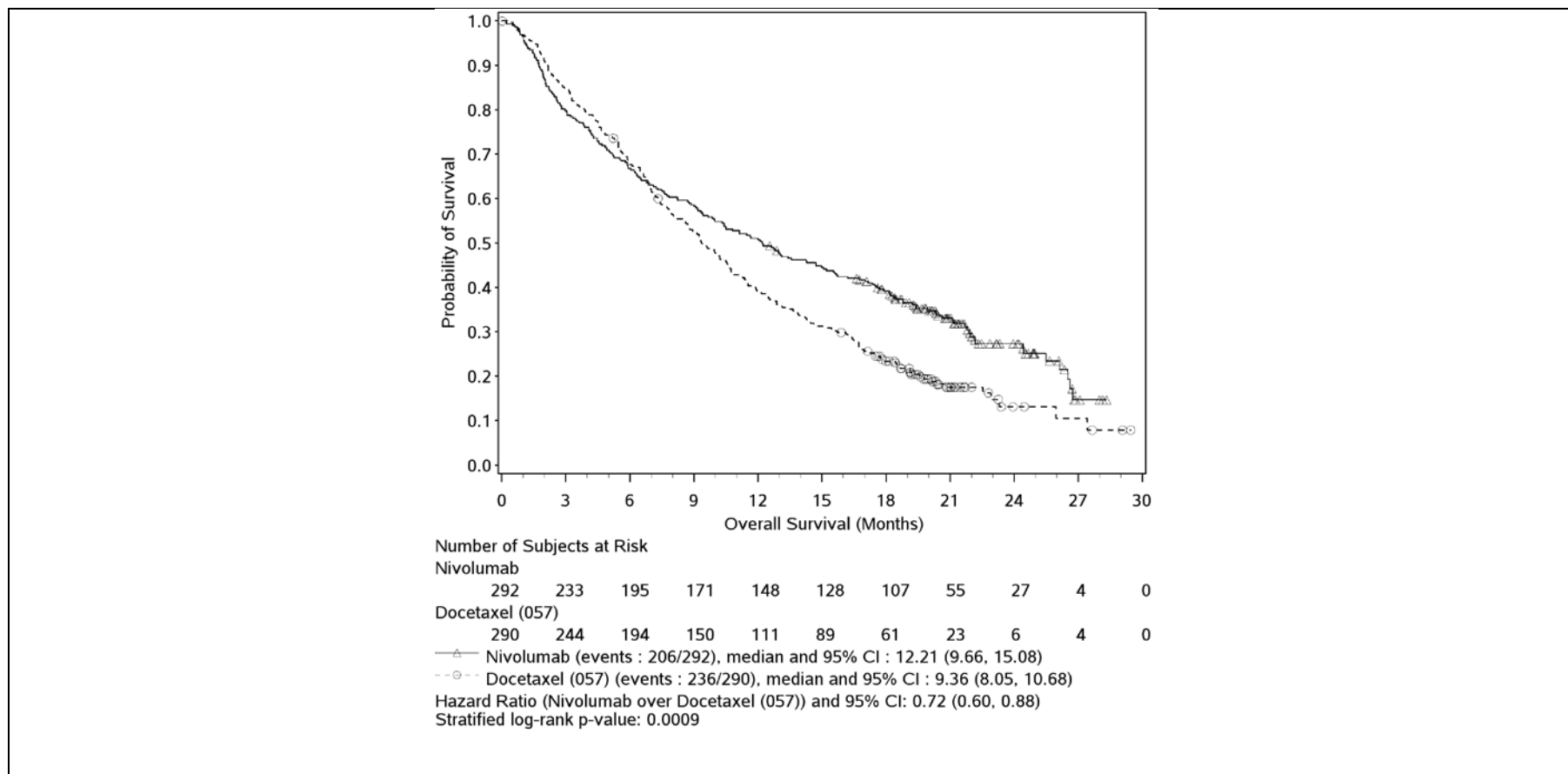


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-057 (2. Datenschnitt vom 01.07.2015)

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte sich in CA209-057 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe: HR für Nivolumab vs. Docetaxel: 0,92 (95 %-KI: 0,77; 1,11) (Abbildung 4).

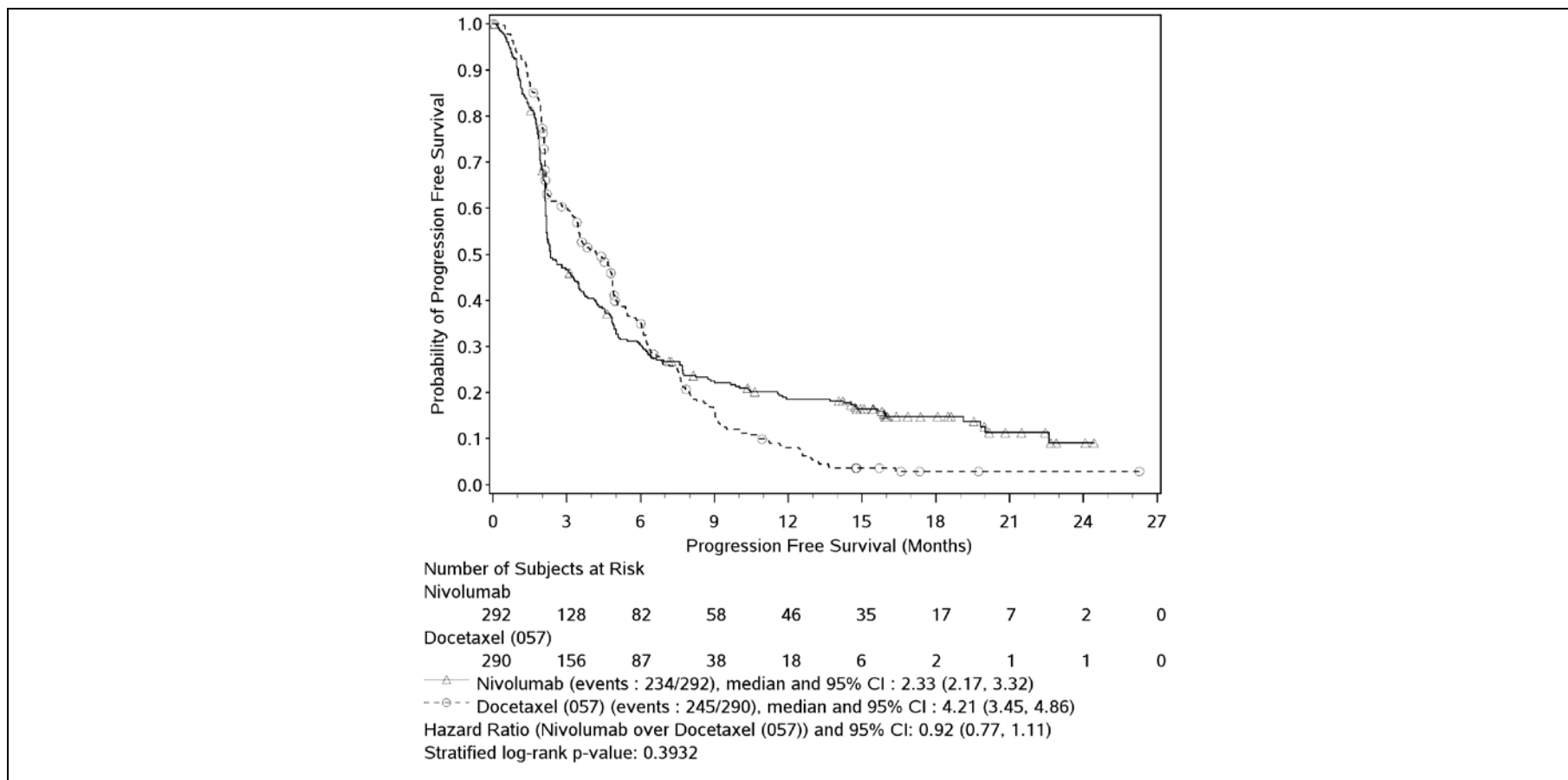


Abbildung 4: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-057

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (ORR), inkl. Dauer des Ansprechens (DOR)

Die Zusatzanalysen zum Ansprechen untermauern die Ergebnisse zum Gesamtüberleben: Für die Prüfarzt-bestätigte ORR zeigte sich in CA209-057 ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 56 der 292 Nivolumab-Patienten (19,2 %) ein Ansprechen

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

zeigten, war dies nur bei 36 der 290 Docetaxel-Patienten der Fall (12,4 %). Die ARR durch Nivolumab gegenüber Docetaxel betrug 0,07 (95 %-KI: 0,01; 0,13), $p = 0,0246$ (Tabelle 4-22). Dies beinhaltet 1,4 % vs. 0,3 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 17,8 % vs. 12,1 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab vs. Docetaxel, respektive (Tabelle 4-23). Weiterhin war die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) unter Nivolumab deutlich länger als diejenige unter Docetaxel: Nivolumab vs. Docetaxel: 17,15 Monate vs. 5,55 Monate.

Tabelle 4-22: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrates (ORR) aus CA209-057

Objektive Ansprechrates	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel			
	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⁾
	292	56 (19,2)	290	36 (12,4)	1,68 (1,07; 2,64)	1,55 (1,05; 2,29) 0,64 (0,44; 0,95)	0,07 (0,01; 0,13)	0,0246

ARR = absolute Risikoreduktion; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risiko

- (1) OR, RR, ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode des Gewichtens adjustiert für vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivolumab minus Docetaxel. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (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-Haenszel-Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.

Tabelle 4-23: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-057

	Nivolumab	Docetaxel
	N = 292	N = 290
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	4 (1,4)	1 (0,3)
Partielles Ansprechen (PR)	52 (17,8)	35 (12,1)
Stabile Erkrankung (SD)	74 (25,3)	122 (42,1)
Progression (PD)	129 (44,2)	85 (29,3)
Nicht bestimmbar	33 (11,3)	47 (16,2)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾	56/292 (19,2 %)	36/290 (12,4 %)
[95 %-KI] ⁽³⁾	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten		
Min, Max ⁽⁴⁾	1,8; 22,6+	1,2+; 15,2+
Median [95 %-KI] ⁽⁵⁾	17,15 (8,38; N.A.)	5,55 (4,40; 6,97)
Patienten mit Ereignis / Patienten mit Ansprechen (%)	27/56 (48,2)	31/36 (86,1)
BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; DOR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Patienten; ORR = objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung		
(1) Lt. RECIST Version 1.1.		
(2) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).		
(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.		
(4) + zeigt zensierte Werte an		
(5) Basierend auf Kaplan-Meier-Methode		

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

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.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-057). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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 LCSS

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS

Studie	Operationalisierung
CA209-057	<p>Bewertung von Symptomen anhand des LCSS. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die jeweils über eine 100 mm VAS (0 = bester Wert; 100 = schlechtester Wert) abgebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appetitlosigkeit • Fatigue • Husten • Dyspnoe • Blutiger Auswurf • Schmerz <p>Aus dem Mittelwert dieser sechs Symptomskalen wird als Summen-Score der Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome berechnet. Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 3, 4, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 20, 21 und 24 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 mm (validierte MID) wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PMM für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome • Änderung zur Baseline (MMRM) • Rate an Patienten mit Verbesserung des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome zur Woche 12 • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) in CA209-057

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-057	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Die LCSS ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) zeigte jedoch, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Behandlungseffekte haben und als zufällig anzusehen sind (siehe nachfolgende Ergebnisse des PMM). Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-26: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-057

Berücksichtigungsanteil LCSS	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivolumab bzw. Docetaxel zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel
Studienbeginn	206	202	292	290	70,5%	69,7%
Woche 3		153		242		63,2%
Woche 4	186		242		76,9%	
Woche 6		157		209		75,1%
Woche 8	143		186		76,9%	
Woche 9		108		153		70,6%
Woche 12	112	100	145	132	77,2%	75,8%
Woche 15		72		106		67,9%
Woche 16	86		116		74,1%	
Woche 18		66		91		72,5%
Woche 20	78		104		75,0%	
Woche 21		41		61		67,2%
Woche 24	69	40	92	50	75,0%	80,0%
Woche 30	59	29	79	36	74,7%	80,6%
Woche 36	49	22	70	24	70,0%	91,7%
Woche 42	43	12	60	15	71,7%	80,0%
Woche 48	38	11	57	12	66,7%	91,7%
Woche 54	39	7	56	8	69,6%	87,5%
Woche 60	29	3	50	3	58,0%	100,0%
Woche 66	27	1	45	1	60,0%	100,0%

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

Berücksichtigungsanteil LCSS	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivolumab bzw. Docetaxel zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel
Woche 72	17	0	37	0	45,9%	0,0%
Woche 78	15	0	27	0	55,6%	0,0%
Woche 84	9	0	19	0	47,4%	0,0%
Woche 90	7	0	15	0	46,7%	0,0%
Woche 96	3	0	10	0	30,0%	0,0%

LCSS = Lung Cancer Symptom Scale

Der Anteil der auswertbaren Patienten des LCSS-Fragebogens lag unter Nivolumab bis zur Woche 42 über 70 % und unter Docetaxel außer an vier Erhebungszeitpunkten über 70 %.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-057 – Zeit bis zur Verschlechterung

LCSS Symptomskalen	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung [95% KI] ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung [95% KI] ⁽²⁾	HR [95% KI] ⁽³⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	292	98 (33,6%)	194 (66,4%)	9,9 (4,2; N.A.)	290	116 (40,0%)	174 (60,0%)	5,2 (3,4; 6,8)	0,65 (0,49;0,85)	0,002	4,7
Appetitlosigkeit	292	131 (44,9%)	161 (55,1%)	3,5 (2,8; 5,0)	290	129 (44,5%)	161 (55,5%)	4,0 (2,8; 5,8)	0,80 (0,63;1,02)	0,073	-0,5
Fatigue	292	132 (45,2%)	160 (54,8%)	3,8 (2,8; 4,9)	290	139 (47,9%)	151 (52,1%)	2,6 (1,6; 3,5)	0,59 (0,46;0,76)	<0,001	1,2
Husten	292	93 (31,8%)	199 (68,2%)	15,7 (5,9; N.A.)	290	112 (38,6%)	178 (61,4%)	5,0 (3,5; 7,8)	0,67 (0,50;0,88)	0,004	10,7
Dyspnoe	292	115 (39,4%)	177 (60,6%)	5,6 (3,8; 10,6)	290	126 (43,4%)	164 (56,6%)	3,1 (2,8; 5,2)	0,74 (0,58;0,96)	0,022	2,5
Blutiger Auswurf	292	30 (10,3%)	262 (89,7%)	N.A. (N.A.; N.A.)	290	45 (15,5%)	245 (84,5%)	N.A. (15,1; N.A.)	0,51 (0,32;0,81)	0,004	N.A.
Schmerz	292	113 (38,7%)	179 (61,3%)	5,1 (4,0; 9,6)	290	112 (38,6%)	178 (61,4%)	4,7 (3,6; 6,6)	0,84 (0,64;1,09)	0,191	0,4

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

- (1) Anzahl der randomisierten Patienten ist angegeben; davon hatten 206 Patienten im Nivolumab-Arm und 201 Patienten im Docetaxel-Arm einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn.
- (2) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome für fünf der sieben Skalen ein signifikanter Unterschied (Dyspnoe) bzw. ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel:

- Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome: 0,65 (95 %-KI: 0,49; 0,85), $p = 0,002$,
- Fatigue: 0,59 (95 %-KI: 0,46; 0,76), $p < 0,001$,
- Husten: 0,67 (95 %-KI: 0,50; 0,88), $p = 0,004$,
- Dyspnoe: 0,74 (95 %-KI: 0,58; 0,96), $p = 0,022$
- Blutiger Auswurf: 0,51 (95 %-KI: 0,32; 0,81), $p = 0,004$.

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome um 26 % bis 49 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Nivolumab-Gruppe 1,2 bis 10,7 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe (Tabelle 4-27). In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) wird dieser Vorteil von Nivolumab für folgende Skalen bestätigt: Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome, Fatigue und Dyspnoe (Tabelle 4-30). Für die beiden anderen Skalen zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe (Tabelle 4-27).

Die fehlenden Rückläufe sind mit jeweils ca. 50% frühen und späten fehlenden Rückläufen relativ ähnlich verteilt, so dass sich nicht auf ein Muster schließen lässt (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Dropout-Muster des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-057

Dropout-Muster		Nivolumab			Docetaxel		
		Vollständige Erhebung ⁽¹⁾	Zwischenzeitlich fehlende Erhebung ⁽²⁾	%	Vollständige Erhebung ⁽¹⁾	Zwischenzeitlich fehlende Erhebung ⁽²⁾	%
Woche 3	frühes Dropout ⁽³⁾			49%	27	0	56%
Woche 4		39	0				
Woche 6					27	13	
Woche 8		29	5				
Woche 9					10	9	
Woche 12		22	2		11	11	
Woche 15	spätes Dropout ⁽⁴⁾			51%	10	4	44%
Woche 16		9	3				
Woche 18					11	12	
Woche 20		5	7				
Woche 21					1	4	
Woche 24		6	3		6	6	
Woche 30		5	2		0	8	
Woche 36		3	5		3	5	
Woche 42		1	3		2	1	
Woche 48		2	1		0	4	
Woche 54		4	6		1	3	
Woche 60		2	6		2	0	
Woche 66		11	16		0	1	

Dropout-Muster	Nivolumab			Docetaxel		
	Vollständige Erhebung ⁽¹⁾	Zwischenzeitlich fehlende Erhebung ⁽²⁾	%	Vollständige Erhebung ⁽¹⁾	Zwischenzeitlich fehlende Erhebung ⁽²⁾	%
LCSS = Lung Cancer Symptom Scale (1) Anzahl der Patienten mit der letzter Erhebung zur angegebenen Woche (2) Anzahl der Patienten mit zwischenzeitlich fehlenden Daten zu einem Erhebungszeitpunkt vor der letzter Erhebung (3) Frühes Dropout = letzte vollständige Erhebung bis zur Woche 12 (4) Spätes Dropout = letzte vollständige Erhebung nach Woche 12						

Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS aus CA209-057 (PMM)

	p-Wert des Interaktionstests für die dreistufige Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts ⁽¹⁾
LCSS Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	0,515
LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; PMM = Pattern-Mixture-Modell (1) PMM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Zeitpunkt des Dropouts (frühes Dropout = letzte vollständige Erhebung bis zur Woche 12 vs. spätes Dropout = letzte vollständige Erhebung nach Woche 12) sowie zwei- und dreistufigen Interaktionstermen für die Behandlung gegen die Zeitpunkte als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Die Erhebungszeitpunkte unter Docetaxel wurden an die Erhebungszeitpunkte unter Nivolumab angepasst um die dreistufige Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts schätzen zu können.	

Zudem zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse mit dem Pattern-Mixture-Modell (PMM) für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome keine statistisch signifikante Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts (Interaktions-p-Wert

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

0,515; Tabelle 4-29). Daher werden die fehlenden Daten bei der Erhebung des LCSS als zufällig angesehen, was auf unverzerrte Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome und mit dem MMRM hindeutet.

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-057 (MMRM)

LCSS Symptomskalen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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]
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	197	24,6 (15,9)	0,1 (3,7)	195	24,1 (15,7)	5,3 (3,8)	-5,2 (-8,1; -2,3) <0,001	-0,35 (-0,55; -0,15)
Appetitlosigkeit	197	27,4 (27,6)	6,0 (6,0)	195	26,2 (26,0)	5,6 (6,2)	0,4 (-4,7; 5,4) 0,883	0,02 (-0,18; 0,21)
Fatigue	197	37,2 (26,4)	-1,4 (6,4)	195	38,1 (27,0)	10,8 (6,5)	-12,2 (-17,3; -7,2) <0,001	-0,48 (-0,68; -0,28)
Husten	197	24,7 (24,7)	1,0 (5,8)	195	24,8 (26,2)	4,0 (5,9)	-3,0 (-7,6; 1,6) 0,202	-0,13 (-0,33; 0,07)
Dyspnoe	197	26,0 (25,3)	-5,5 (5,6)	195	28,1 (25,8)	7,1 (5,7)	-12,6 (-17,2; -8,0) <0,001	-0,54 (-0,74; -0,34)
Blutiger Auswurf	197	5,2 (13,9)	-1,4 (2,3)	195	4,1 (11,4)	-0,1 (2,4)	-1,3 (-3,5; 0,9) 0,246	-0,12 (-0,31; 0,08)
Schmerz	197	27,0 (29,3)	-0,4 (6,1)	195	23,1 (28,6)	4,6 (6,2)	-5,1 (-10,0; -0,2) 0,043	-0,21 (-0,40; -0,01)

KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz.

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

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

In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigte sich für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und die beiden Symptomskalen Fatigue und Dyspnoe ein hoch signifikanter Unterschied und für die Symptomskala Schmerz ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: die adjustierten mittleren Differenzen Nivolumab minus Docetaxel lagen zwischen -5,1 und -12,6. Für die anderen Skalen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse 3: Ergebnisse für die Rate an Patienten mit Verbesserung des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS zur Woche 12 aus CA209-057

LCSS Symptomskalen	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel			
	N	Patienten mit Verbesserung n (%)	N	Patienten mit Verbesserung n (%)	OR [95% KI] ⁽¹⁾	RR [95% KI] ⁽¹⁾ RRR [95% KI] ⁽²⁾	ARR [95% KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽³⁾
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome bis zur Woche 12	292	52 (17,8%)	290	56 (19,3%)	0,91 (0,60;1,38)	0,92 (0,66;1,30)	-0,02 (-0,08;0,05)	0,641

ARR = absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risiko

(1) OR, RR, RRR und ARR wurden unter der Annahme berechnet, dass deren natürliche Logarithmusskalen annähernd normal verteilt sind. ARR ist Nivolumab minus Docetaxel. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(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) Chi-Quadrat-Test.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse der Rate an Patienten mit Verbesserung des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS bis Woche 12 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Docetaxel-Gruppe (Tabelle 4-31).

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 6). In der Nivolumab-Gruppe verbesserte sich der Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome bis Woche 72. In der Docetaxel-Gruppe blieb der Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome bis Woche 48 relativ stabil. Die Patientenanzahl war ab Woche 84 im Nivolumab-Arm und ab Woche 54 im Docetaxel-Arm zu gering für statistisch valide Aussagen (< 10 Patienten). Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten jedoch zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Morbidität gemäß dem Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome über die Zeit.

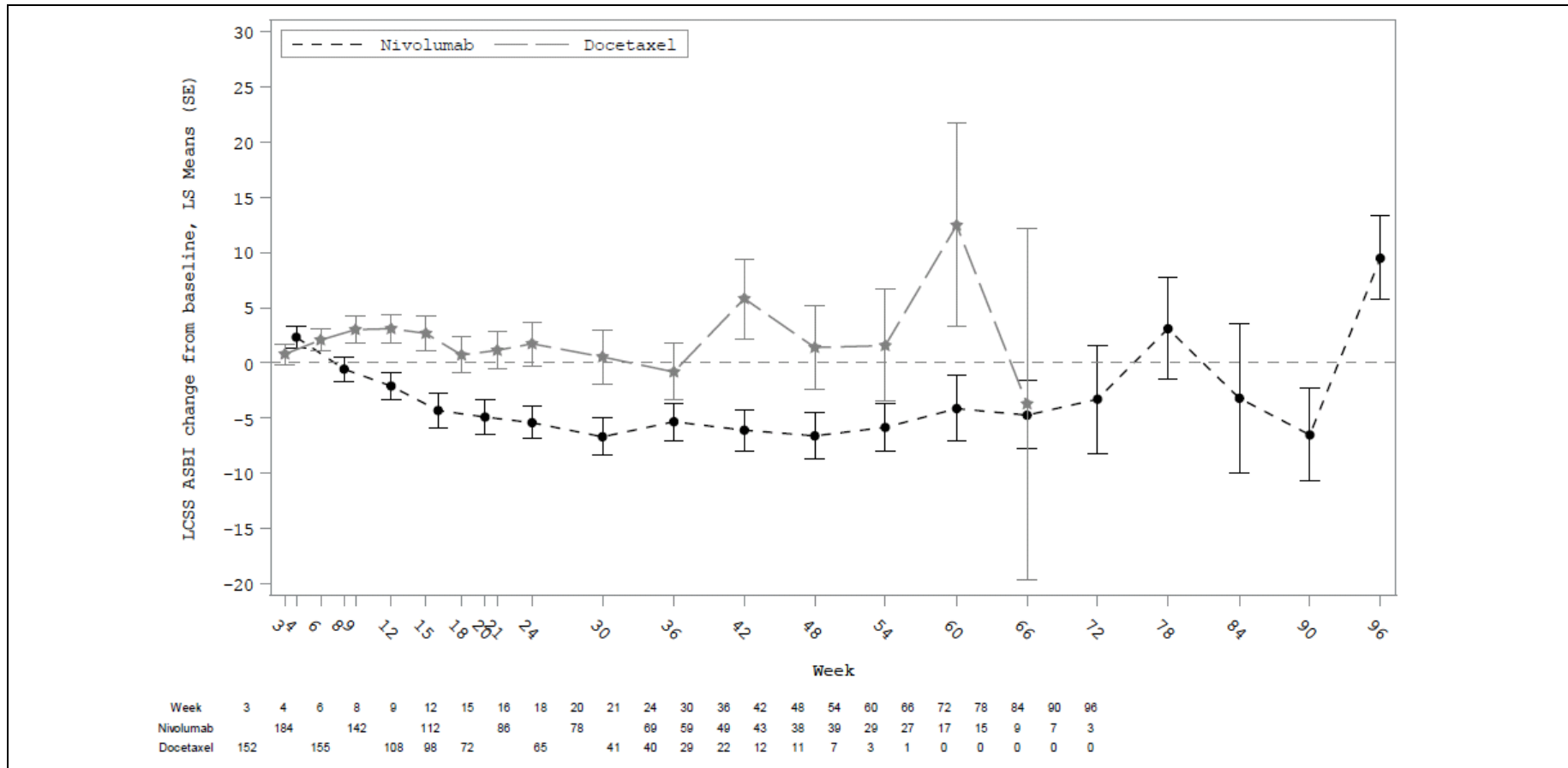


Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse 4: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS aus CA209-057

Änderung gegenüber Studienbeginn lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein negativer Wert bedeutet eine Verbesserung.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-057	<p>Bewertung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS, einer Subskala (Domäne) des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Woche 3, 4, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 20, 21 und 24 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung um 7 mm (validierte MID) wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> PMM für den EQ-5D-VAS Änderung zur Baseline (MMRM) Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS in CA209-057

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-057	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) zeigte jedoch, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Behandlungseffekte haben und als zufällig anzusehen sind (siehe nachfolgende Ergebnisse des PMM). Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-34: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-057

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivolumab bzw. Docetaxel zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel
Studienbeginn	208	212	292	290	71,2%	73,1%
Woche 3		161		242		66,5%
Woche 4	188		242		77,7%	
Woche 6		166		209		79,4%
Woche 8	148		186		79,6%	
Woche 9		115		153		75,2%
Woche 12	111	105	145	132	76,6%	79,5%
Woche 15		77		106		72,6%
Woche 16	88		116		75,9%	
Woche 18		71		91		78,0%
Woche 20	79		104		76,0%	
Woche 21		44		61		72,1%
Woche 24	72	42	92	50	78,3%	84,0%
Woche 30	62	31	79	36	78,5%	86,1%
Woche 36	50	22	70	24	71,4%	91,7%
Woche 42	43	12	60	15	71,7%	80,0%
Woche 48	38	11	57	12	66,7%	91,7%
Woche 54	39	7	56	8	69,6%	87,5%
Woche 60	28	3	50	3	56,0%	100,0%
Woche 66	27	1	45	1	60,0%	100,0%

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivolumab bzw. Docetaxel zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel
Woche 72	17	0	37	0	45,9%	0,0%
Woche 78	15	0	27	0	55,6%	0,0%
Woche 84	9	0	19	0	47,4%	0,0%
Woche 90	6	0	15	0	40,0%	0,0%
Woche 96	3	0	10	0	30,0%	0,0%

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

Der Anteil der auswertbaren Patienten des EQ-5D-Fragebogens lag unter Nivolumab bis zur Woche 42 über 70 % und unter Docetaxel außer an einem Erhebungszeitpunkt über 70 %.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-057 – Zeit bis zur Verschlechterung

EQ-5D	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung [95% KI] ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung [95% KI] ⁽²⁾	HR [95% KI] ⁽³⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	292	121 (41,4%)	171 (58,6%)	4,0 (2,7; 8,7)	290	127 (43,8%)	163 (56,2%)	3,6 (2,4; 5,0)	0,76 (0,59;0,98)	0,032	0,4

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Anzahl der randomisierten Patienten ist angegeben; davon hatten 208 Patienten im Nivolumab-Arm und 212 Patienten im Docetaxel-Arm einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn.

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

(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,76 (95 %-KI: 0,59; 0,98), p = 0,032. Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des Gesundheitszustands um 24 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel (Tabelle 4-35).

Die fehlenden Rückläufe sind mit jeweils ca. 50% frühen und späten fehlenden Rückläufen relativ ähnlich verteilt. Es gibt kein erkennbares Muster in den fehlenden Rückläufen der Fragebögen.

Tabelle 4-36: Dropout-Muster des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-057

Dropout-Muster		Nivolumab			Docetaxel		
		Vollständige Erhebung ⁽¹⁾	Zwischenzeitlich fehlende Erhebung ⁽²⁾	%	Vollständige Erhebung ⁽¹⁾	Zwischenzeitlich fehlende Erhebung ⁽²⁾	%
Woche 3	frühes Dropout ⁽³⁾			50%	27	0	54%
Woche 4		40	0				
Woche 6					30	13	
Woche 8		31	5				
Woche 9					10	9	
Woche 12		22	1		11	12	
Woche 15	spätes Dropout ⁽⁴⁾			50%	11	4	46%
Woche 16		9	3				
Woche 18					12	14	
Woche 20		5	6				
Woche 21					5	4	
Woche 24		6	3		6	6	
Woche 30		6	2		2	8	
Woche 36		4	5		3	5	
Woche 42		1	2		2	1	
Woche 48		2	1		0	4	
Woche 54		4	6		1	3	
Woche 60		2	6		2	0	
Woche 66		11	15		0	1	

Dropout-Muster	Nivolumab			Docetaxel		
	Vollständige Erhebung ⁽¹⁾	Zwischenzeitlich fehlende Erhebung ⁽²⁾	%	Vollständige Erhebung ⁽¹⁾	Zwischenzeitlich fehlende Erhebung ⁽²⁾	%
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions						
(1) Anzahl der Patienten mit der letzter Erhebung zur angegebenen Woche						
(2) Anzahl der Patienten mit zwischenzeitlich fehlenden Daten zu einem Erhebungszeitpunkt vor der letzter Erhebung						
(3) Frühes Dropout = letzte vollständige Erhebung bis zur Woche 12						
(4) Spätes Dropout = letzte vollständige Erhebung nach Woche 12						

Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-057 (PMM)

	p-Wert des Interaktionstests für die dreistufige Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts ⁽¹⁾
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	0,986
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; PMM = Pattern-Mixture-Modell	
(1) PMM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Zeitpunkt des Dropouts (frühes Dropout = letzte vollständige Erhebung bis zur Woche 12 vs. spätes Dropout = letzte vollständige Erhebung nach Woche 12) sowie zwei- und dreistufigen Interaktionstermen für die Behandlung gegen die Zeitpunkte als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Die Erhebungszeitpunkte unter Docetaxel wurden an die Erhebungszeitpunkte unter Nivolumab angepasst um die dreistufige Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts schätzen zu können.	

Zudem zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse mit dem Pattern-Mixture-Modell (PMM) für den EQ-5D-VAS keine statistisch signifikante Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts (Interaktions-p-Wert 0,986; Tabelle 4-37). Daher werden die

fehlenden Daten bei der Erhebung des EQ-5D-VAS als zufällig angesehen, was auf unverzerrte Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung und mit dem MMRM hindeutet.

Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-057 (MMRM)

EQ-5D	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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]
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	199	68,8 (19,0)	-0,1 (4,8)	206	67,0 (21,2)	-5,4 (4,9)	5,3 (1,4; 9,3) 0,008	0,26 (0,07; 0,46)
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz. (1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.								

In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus Docetaxel: 5,3 (95 %-KI: 1,4; 9,3), p = 0,008 (Tabelle 4-38).

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 7). In der Nivolumab-Gruppe verbesserte sich der EQ-5D-VAS bis Woche 72. In der Docetaxel-Gruppe sanken die Werte in den ersten Wochen; danach verbesserten sich geringfügig bis Woche 48. Jedoch war die Patientenzahl ab Woche 84 im Nivolumab-Arm und ab Woche 54 im Docetaxel-Arm zu gering für statistisch valide Aussagen (< 10 Patienten). Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten jedoch zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS über einen langen Zeitraum.

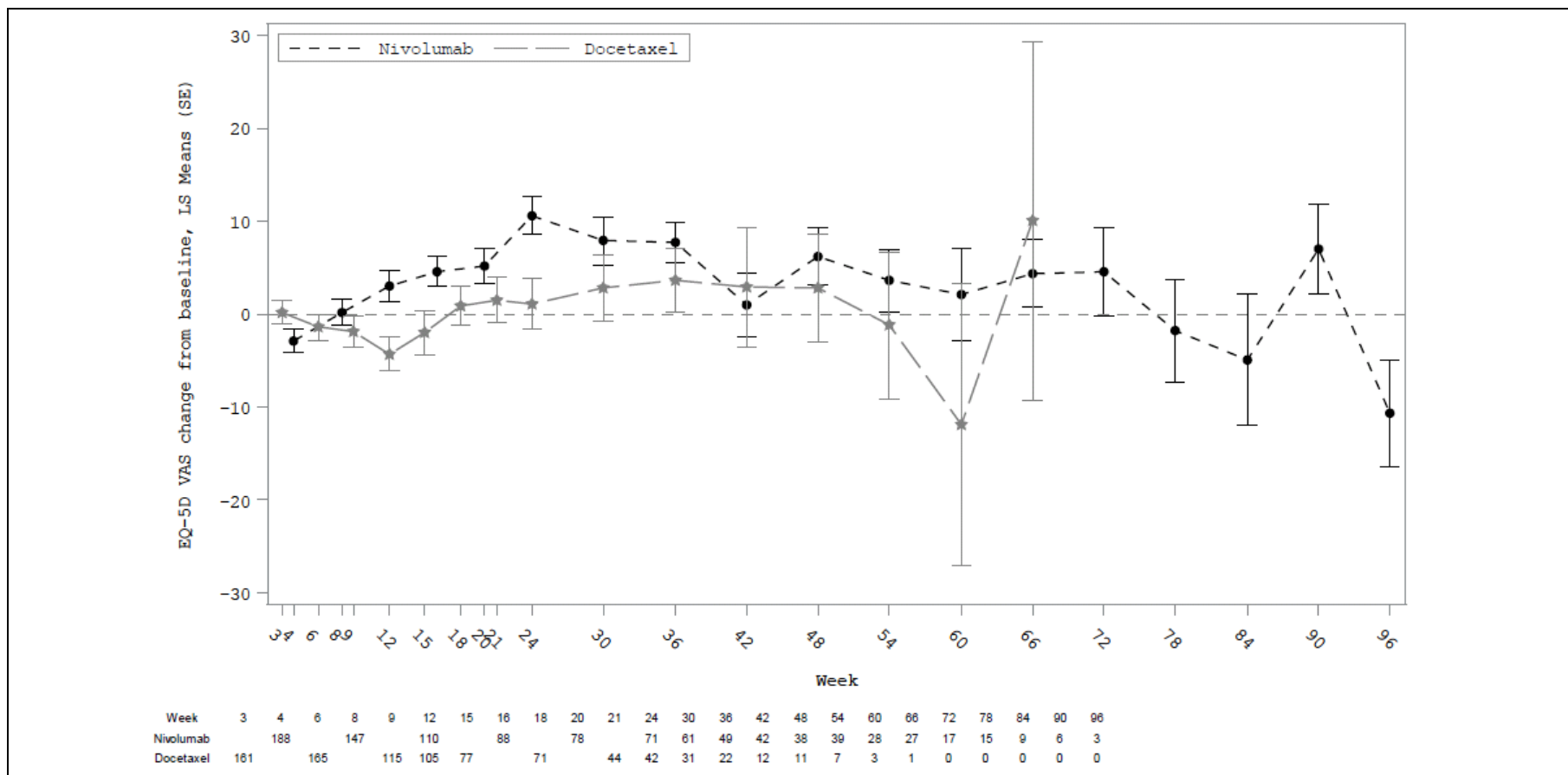


Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS aus CA209-057

Änderung gegenüber Studienbeginn lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

4.3.1.3.1.4 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS

Tabelle 4-39: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS

Studie	Operationalisierung
CA209-057	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des LCSS. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtigt, die jeweils über eine 100 mm VAS (0 = schlechtester Wert; 100 = bester Wert) abgebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptombelastung gemäß LCSS • Aktivitätsbeeinträchtigung gemäß LCSS • Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS <p>Aus den drei Skalen wird als Summen-Score der Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems berechnet.</p> <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 3, 4, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 20, 21 und 24 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems (validierte MID) wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PMM für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems • Änderung zur Baseline (MMRM) • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der drei Lebensqualitätsitems

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) in CA209-057

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-057	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Die LCSS ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) zeigte jedoch, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Behandlungseffekte haben und als zufällig anzusehen sind (siehe nachfolgende Ergebnisse des PMM). Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Der Berücksichtigungsanteil beim LCSS-Fragebogen ist in Tabelle 4-26 beschrieben.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-057 – Zeit bis zur Verschlechterung

LCSS Lebensqualität	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung [95% KI] ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung [95% KI] ⁽²⁾	HR [95% KI] ⁽³⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	292	104 (35,6%)	188 (64,4%)	9,4 (4,1; N.A.)	290	122 (42,1%)	168 (57,9%)	4,3 (2,8; 6,1)	0,63 (0,48;0,82)	<0,001	5,1
Symptombelastung	292	110 (37,7%)	182 (62,3%)	4,7 (3,8; 12,5)	290	120 (41,4%)	170 (58,6%)	4,6 (2,8; 5,8)	0,76 (0,59;0,99)	0,040	0,1
Aktivitätsbeeinträchtigung	292	118 (40,4%)	174 (59,6%)	4,1 (3,0; 9,4)	290	123 (42,4%)	167 (57,6%)	3,5 (2,4; 5,2)	0,66 (0,51;0,86)	0,002	0,6
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	292	119 (40,8%)	173 (59,2%)	4,0 (2,8; 7,1)	290	134 (46,2%)	156 (53,8%)	2,8 (2,1; 4,3)	0,64 (0,49;0,82)	<0,001	1,2

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

- (1) Anzahl der randomisierten Patienten ist angegeben; davon hatten 206 Patienten im Nivolumab-Arm und 201 Patienten im Docetaxel-Arm einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn.
- (2) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung für alle vier Skalen ein signifikanter Unterschied (Symptombelastung) bzw. ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel:

- Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems 0,63 (95 %-KI: 0,48; 0,82), $p < 0,001$
- Symptombelastung 0,76 (95 %-KI: 0,59; 0,99), $p = 0,040$
- Aktivitätsbeeinträchtigung 0,66 (95 %-KI: 0,51; 0,86), $p = 0,002$
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,64 (95 %-KI: 0,49; 0,82), $p < 0,001$.

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der Lebensqualität um 24 % bis 37 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe 0,1 bis 5,1 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe (Tabelle 4-41). In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) wird dieser Vorteil von Nivolumab für folgende Skalen bestätigt: Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (Tabelle 4-43).

Das Dropout-Muster des LCSS-Fragebogens ist in Tabelle 4-28 beschrieben. Es zeigt sich kein Muster in den Zeitpunkten der fehlenden Rückläufe.

Tabelle 4-42: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS aus CA209-057 (PMM)

	p-Wert des Interaktionstests für die dreistufige Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts ⁽¹⁾
LCSS Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	0,629
LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; PMM = Pattern-Mixture-Modell	
<p>(1) PMM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Zeitpunkt des Dropouts (frühes Dropout = letzte vollständige Erhebung bis zur Woche 12 vs. spätes Dropout = letzte vollständige Erhebung nach Woche 12) sowie zwei- und dreistufigen Interaktionstermen für die Behandlung gegen die Zeitpunkte als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Die Erhebungszeitpunkte unter Docetaxel wurden an die Erhebungszeitpunkte unter Nivolumab angepasst um die dreistufige Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts schätzen zu können.</p>	

Zudem zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse mit dem Pattern-Mixture-Modell (PMM) für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems keine statistisch signifikante Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts (Interaktions-p-Wert 0,629; Tabelle 4-42). Daher werden die fehlenden Daten bei der Erhebung des LCSS als zufällig angesehen, was auf unverzerrte Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und mit dem MMRM hindeutet.

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-057 (MMRM)

LCSS Lebensqualitäts-skalen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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]
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	197	205,9 (67,4)	-1,5 (14,5)	195	205,9 (66,6)	-23,0 (14,8)	21,5 (10,4; 32,6) <0,001	0,38 (0,18; 0,58)
Symptombelastung	197	73,7 (26,8)	-0,8 (5,8)	195	74,6 (26,6)	-5,1 (5,9)	4,3 (-0,3; 8,8) 0,065	0,19 (-0,01; 0,39)
Aktivitätsbeeinträchtigung	197	66,8 (28,5)	1,5 (6,1)	195	64,2 (28,5)	-6,9 (6,3)	8,3 (3,6; 13,1) <0,001	0,35 (0,15; 0,54)
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	197	65,4 (25,5)	-1,7 (5,6)	195	67,1 (24,3)	-11,3 (5,7)	9,6 (5,3; 13,9) <0,001	0,44 (0,24; 0,64)

KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz.

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigte sich für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems und die beiden Skalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: die adjustierten mittleren Differenzen Nivolumab minus Docetaxel lagen zwischen 8,3 und 21,5. Für die Skala Symptombelastung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe (Tabelle 4-43).

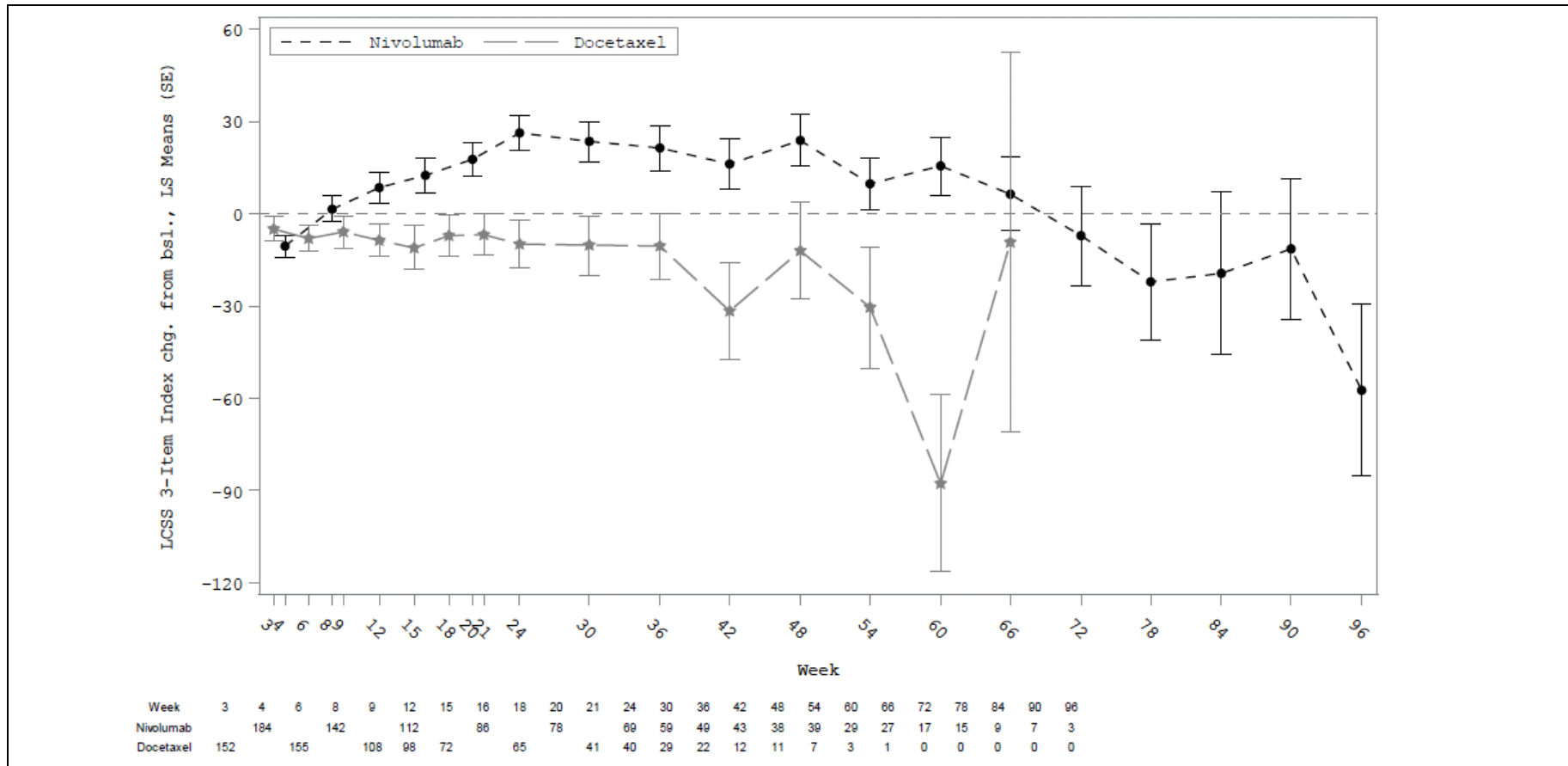


Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der drei Lebensqualitätsitems aus CA209-057

Änderung gegenüber Studienbeginn lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 8). In der Nivolumab-Gruppe verbesserte sich der Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems bis Woche 66. In der Docetaxel-Gruppe verschlechterte sich der Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems bis Woche 48 geringfügig. Die Patientenanzahl war ab Woche 84 im Nivolumab-Arm und ab Woche 54 im Docetaxel-Arm zu gering für statistisch valide Aussagen (< 10 Patienten). Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten jedoch zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems über einen langen Zeitraum.

4.3.1.3.1.5 Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Tabelle 4-44: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Studie	Operationalisierung
CA209-057	<p>Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens mit folgendem Summen-Score und Subskalen (Domänen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Index-Wert (utility score) • Beweglichkeit/Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit • EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 3, 4, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 20, 21 und 24 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts um 0,08 Einheiten (validierte MID) wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Zudem wurde die Änderung der fünf EQ-5D Domänen über den Beobachtungszeitraum insgesamt über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Mittelwertdifferenz dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PMM für den EQ-5D-Index-Wert • Änderung des EQ-5D-Index-Werts zur Baseline (MMRM) • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) CA209-057

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-057	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D Indexwerts ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D Indexwert wurde die Analyse auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) zeigte jedoch, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Behandlungseffekte haben und als zufällig anzusehen sind (siehe nachfolgende Ergebnisse des PMM). Für die 5 Domänen des EQ-5D konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten in die MMRM-Analyse eingehen, so dass das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt betrachtet wird. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Der Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens ist in Tabelle 4-34 beschrieben.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert aus CA209-057 – Zeit bis zur Verschlechterung

EQ-5D	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung [95% KI] ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung [95% KI] ⁽²⁾	HR [95% KI] ⁽³⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	292	120 (41,1%)	172 (58,9%)	6,1 (3,8; 10,5)	290	111 (38,3%)	179 (61,7%)	5,5 (4,3; 7,1)	0,90 (0,69;1,17)	0,424	0,6
AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht											
(1) Anzahl der randomisierten Patienten ist angegeben; davon hatten 207 Patienten im Nivolumab-Arm und 212 Patienten im Docetaxel-Arm einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn.											
(2) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.											
(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.											

Für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Docetaxel-Gruppe (Tabelle 4-46).

Das Dropout-Muster des EQ-5D-Fragebogens ist in Tabelle 4-36 beschrieben. Es zeigen sich keine Hinweise auf ein Muster in den Zeitpunkten der fehlenden Rückläufe.

Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert aus CA209-057 (PMM)

	p-Wert des Interaktionstests für die dreistufige Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts ⁽¹⁾
EQ-5D-Index-Wert	0,832
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; PMM = Pattern-Mixture-Modell	
<p>(1) PMM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Zeitpunkt des Dropouts (frühes Dropout = letzte vollständige Erhebung bis zur Woche 12 vs. spätes Dropout = letzte vollständige Erhebung nach Woche 12) sowie zwei- und dreistufigen Interaktionstermen für die Behandlung gegen die Zeitpunkte als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte unter Docetaxel wurden an die Erhebungszeitpunkte unter Nivolumab angepasst um die dreistufige Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts schätzen zu können.</p>	

Zudem zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse mit dem Pattern-Mixture-Modell (PMM) für den EQ-5D-Index-Wert keine statistisch signifikante Interaktion von Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Zeitpunkt des Dropouts (Interaktions-p-Wert 0,832; Tabelle 4-47). Daher werden die fehlenden Daten bei der Erhebung des EQ-5D als zufällig angesehen, was auf unverzerrte Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und mit dem MMRM hindeutet.

Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM)

EQ-5D	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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]
EQ-5D-Index-Wert (utility score) ⁽²⁾	198	0,723 (0,231)	-0,058 (0,057)	206	0,695 (0,289)	-0,080 (0,058)	0,022 (-0,021; 0,066) 0,310	0,10 (-0,10; 0,29)
Beweglichkeit/Mobilität ⁽³⁾	199	1,33 (0,47)	0,21 (0,11)	206	1,40 (0,52)	0,37 (0,11)	-0,16 (-0,25; -0,06) 0,001	-0,33 (-0,52; -0,13)
Selbstversorgung ⁽³⁾	198	1,10 (0,30)	0,03 (0,08)	206	1,12 (0,36)	0,07 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,04) 0,348	-0,08 (-0,28; 0,11)
Alltägliche Tätigkeiten ⁽³⁾	198	1,51 (0,55)	0,15 (0,13)	206	1,55 (0,60)	0,36 (0,13)	-0,21 (-0,31; -0,11) <0,001	-0,41 (-0,61; -0,21)
Schmerz/körperliche Beschwerden ⁽³⁾	199	1,71 (0,58)	0,20 (0,13)	206	1,71 (0,63)	0,23 (0,14)	-0,03 (-0,14; 0,07) 0,561	-0,06 (-0,25; 0,14)
Angst/Niedergeschlagenheit ⁽³⁾	199	1,49 (0,56)	-0,31 (0,12)	206	1,48 (0,56)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,18; 0,02) 0,104	-0,16 (-0,35; 0,04)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz.

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein.

(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(3) Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigte sich für die Skalen Beweglichkeit/Mobilität und alltägliche Tätigkeiten ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: die adjustierten

mittleren Differenzen Nivolumab minus Docetaxel betragen -0,16 bzw. -0,21. Für die anderen Skalen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe (Tabelle 4-48).

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 9). In der Nivolumab-Gruppe verbesserte sich der EQ-5D-Index-Wert stetig bis Woche 78. In der Docetaxel-Gruppe verschlechterten sich die Werte kontinuierlich bis Woche 48. Jedoch war die Patientenzahl ab Woche 84 im Nivolumab-Arm und ab Woche 54 im Docetaxel-Arm zu gering für statistisch valide Aussagen (< 10 Patienten). Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten jedoch zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert über die Zeit.

In der Gesamtschau zeigte sich für die Morbidität und die Lebensqualität in beiden Fragebögen (LCSS und EQ-5D) konsistent ein Vorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel.

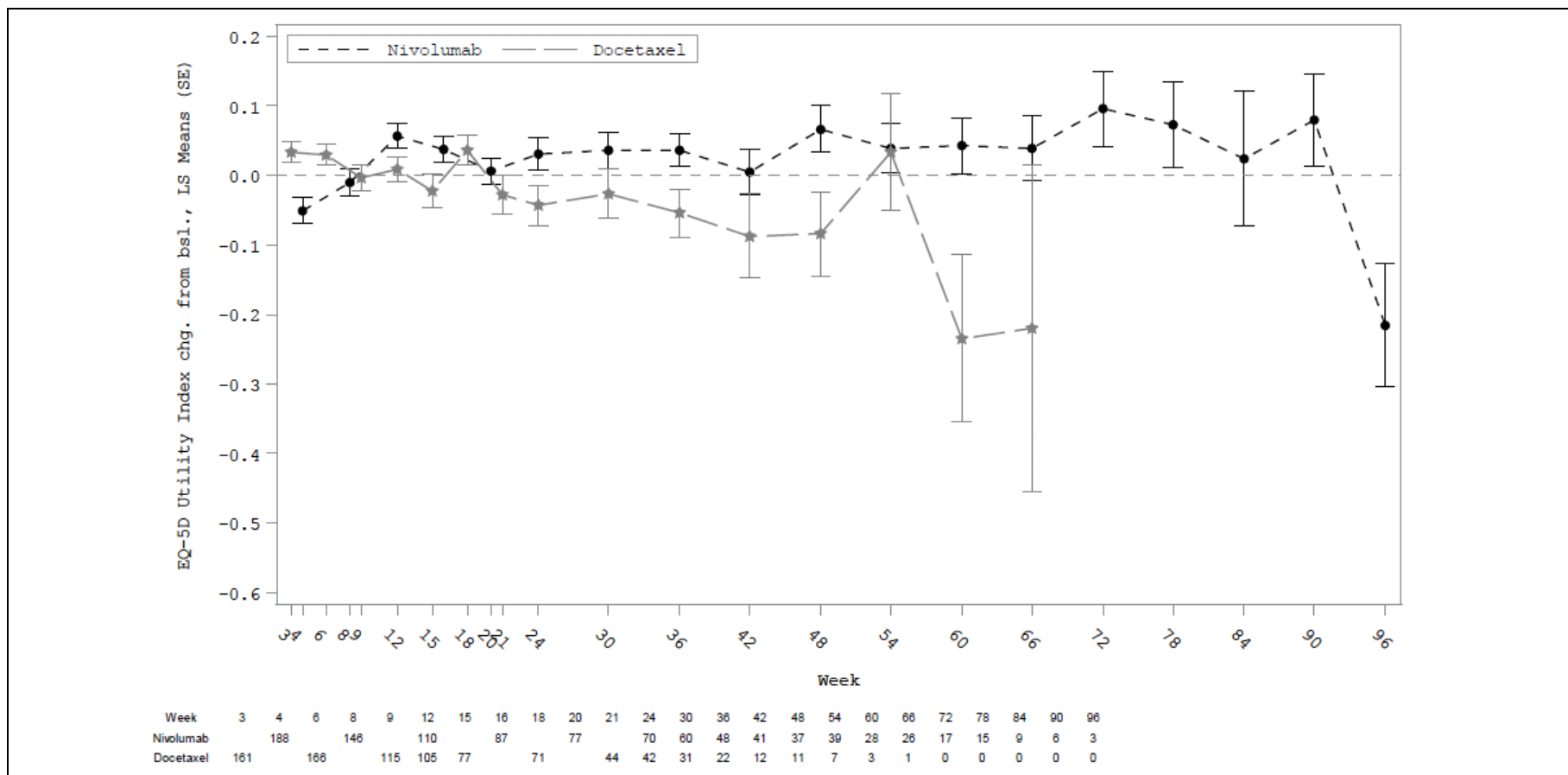


Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts aus CA209-057

Änderung gegenüber Studienbeginn lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

4.3.1.3.1.6 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-057	<p>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage bzw. 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen bzw. 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nach dem, was zuerst auftrat.</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert. • Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <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 Krankenseinweisung 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). Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.

Studie	Operationalisierung
	<p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich 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.</p> <p>SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <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.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 17.1.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p> <p>Hauptanalyse 1 umfasst die UE bis 30 Tage nach Ende der Behandlung.</p> <p>Hauptanalyse 2 umfasst für die drei UE-Kategorien jegliches UE, UE Grad 3-4, schwerwiegende UE die UE bis 100 Tage nach Behandlungsende sowie für Therapieabbruch wegen UE die UE bis 30 Tage nach Behandlungsende. Die Hauptanalyse 2 erfolgt ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.</p> <p>Dazu wurde die Hauptanalyse 2 zusätzlich um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde für die Hauptanalyse 2 eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms, die Progress oder Metastase oder NSCLC enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Fortschreiten des NSCLC zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.</p> <p>Folgende Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des NSCLC darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cancer Pain (krebsbedingte Schmerzen) ○ Lung Neoplasm Malignant (maligne Lungenneoplasie) ○ Lymphangiosis Carcinomatosa (Infiltration der Lymphgefäßbahnen durch Tumorzellen) ○ Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie) [gemäß der Empfehlung des IQWiG ausgeschlossen (6)] ○ Malignant pleural effusion (maligner Pleuraerguss) ○ Metastases To Bone (Knochenmetastasen) ○ Metastases To Central Nervous System (Metastasen im zentralen Nervensystem) ○ Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Metastases To Spine (Wirbelsäulenmetastasen) ○ Neoplasm Progression (Progression einer Neoplasie) ○ Non-small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) ○ Pericardial Effusion Malignant (maligner Perikarderguss) ○ Tumour Pain (Tumorschmerz) <p>Folgende Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die nicht eindeutig einer Progression des NSCLC zuzuordnen waren, wurden <u>nicht</u> ausgeschlossen und in der Analyse berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Histiocytic Necrotising (nekrotisierender Histiozytome) ○ Lymphadenitis (Lymphadenitis) ○ Melanocytic naevus (Melanozytennaevus) ○ Oral Neoplasm (orale Neoplasie) ○ Breast cancer (Brustkrebs) ○ Bladder Transitional Cell Carcinoma (Übergangsepithelkarzinomen der Harnblase) ○ Neoplasm malignant (Maligne Neoplasie) ○ Ovarian Neoplasm (Neoplasie der Eierstöcke) ○ Pancreatic Carcinoma (Pankreaskarzinom) ○ Skin papilloma (Hautpapillom) <p>Zusatzanalyse zur umfassenden Darstellung des Sicherheitsprofils</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW)

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-057

Studie CA209-057	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	niedrig
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)						

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 durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 287/292 (98,3 %), Docetaxel 268/290 (92,4 %)). 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 Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Die potenziell informative Zensierung liegt für die Endpunkte UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4 und schwerwiegende UE (SUE) als niedrig sowie für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft.

Tabelle 4-51: Hauptanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	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 ⁽¹⁾ [95% KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	287	280 (97,6)	7 (2,4)	0,26 (0,20; 0,26)	268	265 (98,9)	3 (1,1)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,49; 0,69)	<0,0001	0,16
UE Grad 3-4	287	153 (53,3)	134 (46,7)	5,49 (3,68; 8,02)	268	192 (71,6)	76 (28,4)	0,66 (0,39; 1,25)	0,43 (0,35; 0,54)	<0,0001	4,83
schwerwiegende UE	287	134 (46,7)	153 (53,3)	9,99 (5,03; 15,05)	268	111 (41,4)	157 (58,6)	7,03 (4,93; 10,64)	0,94 (0,73; 1,22)	0,6625	2,96
Therapieabbruch wegen UE	287	48 (16,7)	239 (83,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	268	58 (21,6)	210 (78,4)	10,64 (8,97; N.A.)	0,606 (0,408; 0,898)	0,0118	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.

Für die Hauptanalyse 1 der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) zeigte sich gegenüber Docetaxel für jegliches UE und UE Grad 3-4 ein hoch signifikanter Unterschied und für Therapieabbruch wegen UE ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab um 39 % bis 57 % gegenüber Docetaxel für diese drei UE-Kategorien gesenkt. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 4,83 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe: Nivolumab vs. Docetaxel: 5,49 vs. 0,66 Monate (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Hauptanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende ⁽³⁾	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	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 ⁽¹⁾ [95% KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	287	280 (97,6)	7 (2,4)	0,26 (0,20; 0,26)	268	265 (98,9)	3 (1,1)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,49; 0,69)	<0,0001	0,16
UE Grad 3-4	287	156 (54,4)	131 (45,6)	6,21 (3,88; 12,29)	268	202 (75,4)	66 (24,6)	0,66 (0,39; 1,25)	0,43 (0,35; 0,53)	<0,0001	5,55
schwerwiegende UE	287	132 (46,0)	155 (54,0)	11,96 (8,02; 19,02)	268	136 (50,7)	132 (49,3)	6,05 (4,99; 8,80)	0,78 (0,61; 1,00)	0,0489	5,91
Therapieabbruch wegen UE	287	36 (12,5)	251 (87,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	268	55 (20,5)	213 (79,5)	15,70 (8,97; N.A.)	0,47 (0,31; 0,73)	0,0005	N.A.

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.
(3) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende)

In der Hauptanalyse 2 der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung waren die Ergebnisse sogar besser als in der Hauptanalyse 1. Für alle vier UE-Kategorien (jegliches UE, UE Grad 3-4, Therapieabbruch wegen UE bzw. schwerwiegende UE) zeigten sich gegenüber Docetaxel statistisch hoch signifikante Unterschiede bzw. signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab (Tabelle 4-52). Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab gegenüber Docetaxel um 22 % bis

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

57 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung war in der Nivolumab-Gruppe in allen vier UE-Kategorien länger als in der Docetaxel-Gruppe: für UE Grad 3-4 um 5,55 Monate und für schwerwiegende UE um 5,91 Monate länger: Nivolumab vs. Docetaxel für UE Grad 3-4: 6,21 vs. 0,66 Monate; für SUE: 11,96 vs. 6,05 Monate.

Tabelle 4-53: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW

NW bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab				Docetaxel				Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten NW in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten NW in Monaten [95% KI]	HR ⁽¹⁾ [95% KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliche NW	287	199 (69,3)	88 (30,7)	1,12 (0,79; 1,91)	268	236 (88,1)	32 (11,9)	0,18 (0,13; 0,23)	0,40 (0,33; 0,49)	<0,0001	0,94
NW Grad 3-4	287	30 (10,5)	257 (89,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	268	144 (53,7)	124 (46,3)	3,12 (1,02; 5,16)	0,11 (0,07; 0,16)	<0,0001	N.A.
schwerwiegende NW	287	21 (7,3)	266 (92,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	268	53 (19,8)	215 (80,2)	N.A. (10,64; N.A.)	0,27 (0,16; 0,46)	<0,0001	N.A.
Therapieabbruch wegen NW	287	14 (4,9)	273 (95,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	268	40 (14,9)	228 (85,1)	15,70 (10,64; N.A.)	0,22 (0,12; 0,42)	<0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NW = Arzneimittelnebenwirkung

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach vorherige Erhaltungstherapie und Therapielinie lt. IVRS.

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Arzneimittelnebenwirkung (NW) zeigten sich gegenüber Docetaxel für alle 4 NW-Kategorien statistisch hoch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab. Das Risiko für das Auftreten einer NW wurde durch Nivolumab um 60 % bis 89 % gegenüber Docetaxel gesenkt (Tabelle 4-53).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – CA209-057

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt. 4.3.1.3.1.

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.

Die Methodik zur Subgruppenanalyse ist beschrieben in Abschnitt 4.2.5.5; im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

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

Tabelle 4-54: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-057)

Subgruppenmerkmal (CA209-057)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte⁽¹⁾	Verträglichkeitsendpunkte⁽²⁾
Region I	USA/Kanada Europa Rest der Welt	a priori	a priori
Region II	Europa Nicht-Europa	post hoc	post hoc
Altersgruppe I	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	a priori ⁽³⁾	post hoc
Altersgruppe II	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	post hoc	post hoc
Altersgruppe III	< 65 Jahre ≥ 65 - < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	a priori ⁽³⁾	post hoc
Altersgruppe IV	< 65 Jahre ≥ 65 - < 75 Jahre ≥ 75 - < 85 Jahre ≥ 85 Jahre	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)
Geschlecht	männlich weiblich	a priori	a priori
Ethnie I	weiß afroamerikanisch asiatisch andere	a priori	a priori
Ethnie II	weiß andere	post hoc	post hoc

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

Subgruppenmerkmal (CA209-057)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ⁽¹⁾	Verträglichkeitsendpunkte ⁽²⁾
ECOG Performance Status I	0 1	a priori	post hoc
ECOG Performance Status II	0 ≥ 1	post hoc	post hoc
Krankheitsstadium	IIIB IV	a priori	post hoc
EGFR-Mutationsstatus I	positiv nicht nachgewiesen unbekannt	a priori	post hoc
EGFR-Mutationsstatus II	positiv nicht nachgewiesen / unbekannt	post hoc	post hoc
ALK-Translokationsstatus I	positiv nicht nachgewiesen unbekannt	a priori	post hoc
ALK-Translokationsstatus II	positiv nicht nachgewiesen / unbekannt	post hoc	post hoc
K-RAS-Mutationsstatus I	positiv nicht nachgewiesen unbekannt	a priori	post hoc
K-RAS-Mutationsstatus II	positiv nicht nachgewiesen / unbekannt	post hoc	post hoc
MET-Rezeptorstatus I	positiv nicht nachgewiesen unbekannt	a priori	post hoc
MET-Rezeptorstatus II	positiv nicht nachgewiesen / unbekannt	post hoc	post hoc

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

Subgruppenmerkmal (CA209-057)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ⁽¹⁾	Verträglichkeitsendpunkte ⁽²⁾
Zelltyp NSCLC	Adenokarzinom andere	a priori	post hoc
Raucher	ja andere	a priori	post hoc
ZNS-Metastasen	ja nein	a priori	post hoc
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung	< 1 Jahr andere	a priori	post hoc
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I	< 3 Monate 3 - 6 Monate > 6 Monate	a priori	post hoc
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II	< 3 Monate ≥ 3 Monate	post hoc	post hoc
Vorherige neoadjuvante Therapie	ja nein	a priori	post hoc
Vorherige adjuvante Therapie	ja nein	a priori	post hoc
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)	ja nein	a priori	post hoc
Therapielinie I	Zweitlinie Drittlinie andere ⁽⁴⁾	a priori	post hoc
Therapielinie II	Zweitlinie Drittlinie / andere ⁽⁴⁾	post hoc	post hoc
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %	positiv negativ	a priori	post hoc

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

Subgruppenmerkmal (CA209-057)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ⁽¹⁾	Verträglichkeitsendpunkte ⁽²⁾
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %	positiv negativ	a priori	post hoc
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %	positiv negativ	a priori	post hoc
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel	Paclitaxel andere	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)	post hoc

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase, CRF = Case Report Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EMA = European Medicines Agency; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; n.a. = nicht anwendbar (z.B. keine Datenerhebung in dieser Studie); NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS = Gesamtüberleben; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = progressionsfreies Überleben; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentrales Nervensystem

(1) Für die Studie CA209-057 wurden die gekennzeichneten Subgruppen a priori für die Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS definiert.
 (2) Für die Studie CA209-057 wurden in einem studienübergreifenden Sicherheitsprotokoll die gekennzeichneten Subgruppen a priori für die Verträglichkeitsendpunkte Gesamtrate UE und Arzneimittelnebenwirkungen nach CTCAE-Grad definiert.
 (3) Das a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I und III.
 (4) Bei „andere“ handelt es sich um einen Patienten im Nivolumab-Arm in der Viertlinie oder einer höheren Linie (die Erstlinie ist gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie ausgeschlossen).

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Altersgruppe

Die Trennpunkte bei Altersgruppe I, II und III waren a priori festgelegt in dem a priori definierten Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65).

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten (2).

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 (42).

Die Trennpunkte bei Altersgruppe IV wurden von der EMA im Rahmen einer zusätzlichen Anforderung von Subgruppenanalysen bei den Verträglichkeitsendpunkten vorgegeben.

Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung (< 1 Jahr)

Der Zeitraum zwischen der Diagnose eines NSCLC 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.

Zeit seit Beendigung der letzten Therapie

So wie der Zeitraum zwischen Diagnose und Therapie einen Einfluss auf relevante Endpunkte wie OS oder PFS haben kann, ist auch zu erwarten, dass die Dauer zwischen der letzten Therapielinie und der hier untersuchten Therapie einen Einfluss auf diese Endpunkte hat. Die gesetzten Zeitpunkte < 3 Monate / 3-6 Monate / > 6 Monate sind in klinischen Studien üblich. Es werden Zeiträume erfasst, um den Zeitpunkt der Progression nach vorhergehender Therapie abzuschätzen.

PD-L1-Status

Im Rahmen der Studie CA209-057 wurden PD-L1 Expressionslevel der Tumorzellen mit den Grenzwerten 1 %, 5 % und 10 % analysiert. Diese drei Grenzwerte waren a priori definiert und wurden zum einen auf Basis von vorhergehenden Studien mit Nivolumab beim NSCLC auf Grundlage erster Daten zur Ansprechrate und von Studien bei Patienten mit malignem Melanom und zum anderen zur Erfassung von Hinweisen für eine mögliche Veränderung der Spezifität oder des prädiktiven Wertes ausgewählt.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-057) zum direkten Vergleich von Nivolumab versus Docetaxel vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-057

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Alle Patienten	292	190 (65,1)	12,19 (9,66; 14,98)	290	223 (76,9)	9,36 (8,05; 10,68)	0,75 (0,62; 0,91) ⁽¹⁾ 0,0038 ⁽²⁾	
Region I								0,0022**
USA/Kanada	105	64 (61,0)	16,76 (10,81; 20,63)	110	89 (80,9)	8,02 (6,70; 10,09)	0,52 (0,37; 0,72) <0,0001	
Europa	135	88 (65,2)	10,32 (6,51; 15,54)	134	107 (79,9)	9,30 (7,46; 10,81)	0,81 (0,61; 1,07) 0,1355	
Rest der Welt	52	38 (73,1)	11,14 (6,21; 14,26)	46	27 (58,7)	14,46 (10,28; N.A.)	1,49 (0,91; 2,45) 0,1081	
Region II								0,5851
Europa	135	88 (65,2)	10,32 (6,51; 15,54)	134	107 (79,9)	9,30 (7,46; 10,81)	0,81 (0,61; 1,07) 0,1355	
Nicht-Europa	157	102 (65,0)	12,98 (10,48; 17,15)	156	116 (74,4)	9,49 (7,72; 11,40)	0,71 (0,54; 0,93) 0,0120	
Altersgruppe I								0,5251
< 65 Jahre	184	119 (64,7)	11,66 (9,17; 15,67)	155	114 (73,5)	9,30 (7,00; 11,79)	0,81 (0,62; 1,04) 0,1010	
≥ 65 Jahre	108	71 (65,7)	12,21 (8,25; 17,15)	135	109 (80,7)	9,49 (8,05; 10,61)	0,69 (0,51; 0,93) 0,0146	
Altersgruppe II								0,4378
< 75 Jahre	272	175 (64,3)	12,25 (9,86; 15,21)	267	207 (77,5)	9,36 (8,05; 10,74)	0,74 (0,60; 0,90) 0,0030	
≥ 75 Jahre	20	15 (75,0)	8,57 (3,88; 21,09)	23	16 (69,6)	9,23 (4,67; 17,45)	0,90 (0,43; 1,87) 0,7768	
Altersgruppe III								0,4788
< 65 Jahre	184	119 (64,7)	11,66 (9,17; 15,67)	155	114 (73,5)	9,30 (7,00; 11,79)	0,81 (0,62; 1,04) 0,1010	
≥ 65 - < 75 Jahre	88	56 (63,6)	13,04 (8,71; 17,68)	112	93 (83,0)	9,68 (8,05; 10,61)	0,63 (0,45; 0,89) 0,0073	

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

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	20	15 (75,0)	8,57 (3,88; 21,09)	23	16 (69,6)	9,23 (4,67; 17,45)	0,90 (0,43; 1,87) 0,7768	
Altersgruppe IV								0,5367
< 65 Jahre	184	119 (64,7)	11,66 (9,17; 15,67)	155	114 (73,5)	9,30 (7,00; 11,79)	0,81 (0,62; 1,04) 0,1010	
≥ 65 - < 75 Jahre	88	56 (63,6)	13,04 (8,71; 17,68)	112	93 (83,0)	9,68 (8,05; 10,61)	0,63 (0,45; 0,89) 0,0073	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	15 (75,0)	8,57 (3,88; 21,09)	21	15 (71,4)	9,23 (3,45; 17,45)	0,83 (0,39; 1,75) 0,6271	
≥ 85 Jahre	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	2	1 (50,0)	N.A. (7,43; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,7570
männlich	151	97 (64,2)	11,66 (8,87; 16,20)	168	131 (78,0)	9,18 (7,43; 10,55)	0,73 (0,56; 0,96) 0,0216	
weiblich	141	93 (66,0)	12,25 (9,33; 15,67)	122	92 (75,4)	10,28 (8,11; 11,79)	0,78 (0,58; 1,04) 0,0918	
Ethnie I								0,7873
weiß	267	176 (65,9)	11,63 (9,17; 14,29)	266	209 (78,6)	9,26 (7,95; 10,55)	0,74 (0,61; 0,91) 0,0035	
afroamerikanisch	7	4 (57,1)	13,04 (1,18; N.A.)	9	7 (77,8)	6,77 (0,56; 19,12)	0,62 (0,18; 2,15) 0,4452	
asiatisch	9	4 (44,4)	20,63 (7,10; N.A.)	8	3 (37,5)	N.A. (6,87; N.A.)	1,18 (0,26; 5,33) 0,8308	
andere	9	6 (66,7)	14,98 (0,23; 18,17)	7	4 (57,1)	15,51 (1,84; N.A.)	1,15 (0,32; 4,10) 0,8266	
Ethnie II								0,5832
weiß	267	176 (65,9)	11,63 (9,17; 14,29)	266	209 (78,6)	9,26 (7,95; 10,55)	0,74 (0,61; 0,91) 0,0035	
andere	25	14 (56,0)	15,08 (9,20; N.A.)	24	14 (58,3)	15,51 (5,29; N.A.)	0,92 (0,43; 1,93) 0,8184	
ECOG Performance Status I								0,4893
0	84	45 (53,6)	20,34 (15,54; 24,41)	95	67 (70,5)	14,21 (11,53; 16,49)	0,64 (0,44; 0,93) 0,0197	
1	208	145 (69,7)	8,87 (6,41; 12,19)	193	154 (79,8)	7,85 (6,77; 9,26)	0,80 (0,64; 1,01) 0,0562	

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

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
ECOG Performance Status II								0,5059
0	84	45 (53,6)	20,34 (15,54; 24,41)	95	67 (70,5)	14,21 (11,53; 16,49)	0,64 (0,44; 0,93) 0,0197	
≥ 1	208	145 (69,7)	8,87 (6,41; 12,19)	194	155 (79,9)	7,85 (6,77; 9,26)	0,80 (0,63; 1,00) 0,0498	
Krankheitsstadium								0,6072
IIIB	20	12 (60,0)	13,47 (6,51; N.A.)	24	16 (66,7)	13,50 (6,47; 17,74)	0,83 (0,38; 1,79) 0,6359	
IV	272	178 (65,4)	12,19 (9,66; 14,72)	266	207 (77,8)	9,23 (7,89; 10,51)	0,74 (0,60; 0,90) 0,0031	
EGFR-Mutationsstatus I								0,1588*
positiv	44	31 (70,5)	9,20 (5,19; 13,11)	38	25 (65,8)	11,53 (5,75; 17,81)	1,18 (0,69; 2,00) 0,5416	
nicht nachgewiesen	168	104 (61,9)	13,57 (10,41; 18,43)	172	133 (77,3)	9,26 (7,72; 10,74)	0,66 (0,51; 0,86) 0,0017	
unbekannt	80	55 (68,8)	11,29 (7,72; 15,74)	80	65 (81,3)	9,33 (7,20; 11,96)	0,74 (0,51; 1,06) 0,1013	
EGFR-Mutationsstatus II								0,0692*
positiv	44	31 (70,5)	9,20 (5,19; 13,11)	38	25 (65,8)	11,53 (5,75; 17,81)	1,18 (0,69; 2,00) 0,5416	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	248	159 (64,1)	12,75 (9,99; 15,74)	252	198 (78,6)	9,30 (7,95; 10,55)	0,69 (0,56; 0,85) 0,0005	
ALK-Translokationsstatus I								0,7086
positiv	13	7 (53,8)	24,44 (1,64; N.A.)	8	5 (62,5)	8,71 (1,05; N.A.)	0,53 (0,16; 1,77) 0,2950	
nicht nachgewiesen	113	72 (63,7)	12,09 (9,00; 17,02)	130	101 (77,7)	9,49 (8,02; 11,10)	0,71 (0,52; 0,96) 0,0271	
unbekannt	166	111 (66,9)	11,66 (8,25; 15,08)	152	117 (77,0)	9,36 (7,36; 11,79)	0,80 (0,62; 1,04) 0,0923	
ALK-Translokationsstatus II								0,5365

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

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
positiv	13	7 (53,8)	24,44 (1,64; N.A.)	8	5 (62,5)	8,71 (1,05; N.A.)	0,53 (0,16; 1,77) 0,2950	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	279	183 (65,6)	11,66 (9,40; 14,72)	282	218 (77,3)	9,49 (8,05; 10,74)	0,76 (0,62; 0,93) 0,0066	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,2255
positiv	28	18 (64,3)	14,62 (6,41; 21,09)	34	29 (85,3)	8,33 (3,19; 11,89)	0,52 (0,29; 0,95) 0,0315	
nicht nachgewiesen	60	44 (73,3)	9,41 (4,47; 15,21)	63	50 (79,4)	9,41 (6,70; 11,53)	0,98 (0,66; 1,48) 0,9426	
unbekannt	204	128 (62,7)	12,81 (9,86; 15,74)	193	144 (74,6)	9,63 (8,02; 11,10)	0,74 (0,58; 0,94) 0,0141	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,2325
positiv	28	18 (64,3)	14,62 (6,41; 21,09)	34	29 (85,3)	8,33 (3,19; 11,89)	0,52 (0,29; 0,95) 0,0315	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	264	172 (65,2)	12,09 (9,40; 14,72)	256	194 (75,8)	9,59 (8,05; 10,74)	0,78 (0,64; 0,96) 0,0212	
MET-Rezeptorstatus I								0,1225*
positiv	2	2 (100,0)	8,08 (7,29; 8,87)	3	2 (66,7)	9,26 (6,90; N.A.)	2,92 (0,26; 32,93) 0,3636	
nicht nachgewiesen	6	6 (100,0)	8,25 (2,30; 11,14)	5	3 (60,0)	11,40 (7,43; N.A.)	4,16 (0,82; 21,08) 0,0638	
unbekannt	284	182 (64,1)	12,75 (9,95; 15,61)	282	218 (77,3)	9,36 (8,02; 10,68)	0,73 (0,60; 0,89) 0,0015	
MET-Rezeptorstatus II								0,3419
positiv	2	2 (100,0)	8,08 (7,29; 8,87)	3	2 (66,7)	9,26 (6,90; N.A.)	2,92 (0,26; 32,93) 0,3636	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	290	188 (64,8)	12,22 (9,86; 15,08)	287	221 (77,0)	9,49 (8,05; 10,74)	0,74 (0,61; 0,91) 0,0031	

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

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Zelltyp NSCLC								0,1474*
Adenokarzinom	268	177 (66,0)	11,66 (9,33; 14,72)	273	208 (76,2)	9,59 (8,05; 10,81)	0,78 (0,64; 0,96) 0,0161	
andere	24	13 (54,2)	17,87 (5,78; N.A.)	17	15 (88,2)	8,71 (5,29; 12,39)	0,42 (0,20; 0,91) 0,0233	
Raucher								0,1580*
ja	231	151 (65,4)	12,09 (9,33; 15,21)	227	185 (81,5)	9,33 (7,95; 10,74)	0,70 (0,56; 0,86) 0,0010	
andere	61	39 (63,9)	12,75 (7,59; 20,37)	63	38 (60,3)	9,95 (6,77; 17,81)	1,00 (0,64; 1,56) 0,9843	
ZNS-Metastasen								0,1857*
ja	34	30 (88,2)	7,61 (4,47; 11,14)	34	27 (79,4)	7,33 (4,40; 10,55)	1,04 (0,62; 1,76) 0,8757	
nein	258	160 (62,0)	13,11 (10,32; 17,15)	256	196 (76,6)	9,95 (8,54; 11,10)	0,71 (0,58; 0,88) 0,0016	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,5784
< 1 Jahr	176	126 (71,6)	9,10 (6,24; 11,66)	174	146 (83,9)	7,85 (6,70; 9,72)	0,79 (0,62; 1,01) 0,0596	
andere	116	64 (55,2)	17,68 (12,98; 21,16)	116	77 (66,4)	11,37 (9,49; 14,62)	0,69 (0,49; 0,96) 0,0268	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,2311
< 3 Monate	181	129 (71,3)	9,20 (6,34; 11,63)	183	143 (78,1)	7,69 (6,47; 10,05)	0,85 (0,67; 1,08) 0,1830	
3 - 6 Monate	59	38 (64,4)	15,08 (9,17; 19,42)	56	44 (78,6)	11,88 (8,94; 15,24)	0,69 (0,44; 1,08) 0,1016	
> 6 Monate	52	23 (44,2)	21,09 (14,72; N.A.)	51	36 (70,6)	11,73 (8,71; 15,74)	0,46 (0,27; 0,79) 0,0037	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,2017
< 3 Monate	181	129 (71,3)	9,20 (6,34; 11,63)	183	143 (78,1)	7,69 (6,47; 10,05)	0,85 (0,67; 1,08) 0,1830	
≥ 3 Monate	111	61 (55,0)	18,43 (14,29; 21,16)	107	80 (74,8)	11,88 (9,49; 14,29)	0,58 (0,41; 0,81) 0,0014	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,8385

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

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
ja	9	6 (66,7)	11,14 (1,45; N.A.)	10	8 (80,0)	9,95 (5,95; 14,62)	0,76 (0,26; 2,21) 0,6111	
nein	283	184 (65,0)	12,19 (9,66; 15,08)	280	215 (76,8)	9,36 (8,02; 10,74)	0,75 (0,61; 0,91) 0,0041	
Vorherige adjuvante Therapie								0,4765
ja	21	15 (71,4)	16,76 (3,61; 20,34)	21	13 (61,9)	9,79 (6,77; N.A.)	0,89 (0,41; 1,91) 0,7597	
nein	271	175 (64,6)	11,63 (9,33; 14,72)	269	210 (78,1)	9,33 (7,95; 10,74)	0,74 (0,60; 0,91) 0,0033	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,6499
ja	122	75 (61,5)	12,35 (10,32; 18,79)	111	77 (69,4)	10,51 (9,23; 14,23)	0,80 (0,58; 1,10) 0,1693	
nein	170	115 (67,6)	12,19 (6,93; 14,72)	179	146 (81,6)	8,71 (7,00; 10,58)	0,73 (0,57; 0,93) 0,0104	
Therapielinie I								0,0272**
Zweitlinie	256	164 (64,1)	12,75 (9,99; 16,20)	259	204 (78,8)	9,30 (8,02; 10,68)	0,69 (0,56; 0,85) 0,0004	
Drittlinie	35	25 (71,4)	8,21 (2,79; 15,54)	31	19 (61,3)	10,09 (5,88; N.A.)	1,34 (0,73; 2,43) 0,3361	
andere	1	1 (100,0)	14,72 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Therapielinie II								0,0274**
Zweitlinie	256	164 (64,1)	12,75 (9,99; 16,20)	259	204 (78,8)	9,30 (8,02; 10,68)	0,69 (0,56; 0,85) 0,0004	
Drittlinie / andere	36	26 (72,2)	8,21 (3,22; 15,54)	31	19 (61,3)	10,09 (5,88; N.A.)	1,32 (0,73; 2,39) 0,3456	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,0646*
positiv	123	68 (55,3)	17,15 (12,09; 20,63)	123	93 (75,6)	9,00 (7,10; 10,55)	0,59 (0,43; 0,82) 0,0011	
negativ	108	77 (71,3)	10,41 (7,29; 14,26)	101	75 (74,3)	10,09 (7,36; 11,93)	0,90 (0,66; 1,24) 0,5324	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,0004**
positiv	95	46 (48,4)	18,17 (15,21; N.A.)	86	68 (79,1)	8,11 (6,47; 10,05)	0,43 (0,30; 0,63) <0,0001	

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

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
negativ	136	99 (72,8)	9,66 (6,87; 12,62)	138	100 (72,5)	10,09 (8,05; 11,93)	1,01 (0,77; 1,34) 0,9277	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,0002**
positiv	86	41 (47,7)	19,38 (15,21; N.A.)	79	63 (79,7)	7,95 (6,28; 9,99)	0,40 (0,26; 0,59) <0,0001	
negativ	145	104 (71,7)	9,86 (6,87; 12,81)	145	105 (72,4)	10,28 (8,54; 11,96)	1,00 (0,76; 1,31) 0,9952	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,2651
Paclitaxel	68	48 (70,6)	12,85 (9,43; 15,74)	69	49 (71,0)	10,40 (7,79; 12,88)	0,90 (0,60; 1,34) 0,5920	
andere	224	142 (63,4)	11,47 (9,00; 15,67)	221	174 (78,7)	9,23 (7,46; 10,68)	0,71 (0,57; 0,89) 0,0026	

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ZNS = Zentrales Nervensystem

- (1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
- (2) Unstratifizierter Log-rank Test.
- (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
- (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Gesamtüberleben (OS)Zu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status mit Grenzwert 1% ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Wegen einer möglichen medizinischen Rationale aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab und der Ausprägung der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse und der Zusatznutzen auf Endpunktebene für Patienten mit hoher und niedriger PD-L1-Tumorexpression (operationalisiert über eine PD-L1-Tumorexpression von größer (positiv) bzw. kleiner (negativ) als 10 %) separat bei der Nutzenableitung diskutiert, sofern ein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion vorliegt. Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % wurde gewählt, da dieser Trennpunkt, im Vergleich zu den weiteren präspezifizierten Trennpunkten mit den Grenzwerten 1% und 5%, die größte Interaktion zeigte. Da keine Stratifizierung nach dem PD-L1-Expressionsniveau erfolgte, sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Unsicherheit behaftet.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich für die Subgruppe positiv ein statistisch signifikantes Ergebnis analog zur Gesamtpopulation. Für die Subgruppe negativ betrug der Punktschätzer 1,00. Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe negativ als statistisch nicht signifikant. Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % ergab sich ein homogenes Bild. Der Punktschätzer der Subgruppe zeigte in die gleiche Richtung wie derjenige für die Gesamtpopulation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach Region I, Therapielinie I und Therapielinie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Region I ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe Rest der Welt als statistisch nicht signifikant. Die Punktschätzer der Subgruppen USA/Kanada sowie Europa zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenmerkmale Therapielinie I und Therapielinie II ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch erwiesen sich die Effekte in den Subgruppen Drittlinie bzw. Drittlinie / andere als statistisch nicht signifikant.

Für die Subgruppenanalysen nach EGFR-Mutationsstatus I, EGFR-Mutationsstatus II, MET-Rezeptorstatus I, Zelltyp NSCLC, Raucher und ZNS-Metastasen ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale EGFR-Mutationsstatus I und EGFR-Mutationsstatus II ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch erwies sich der Effekt in den Subgruppen positiv als statistisch nicht signifikant. Zudem stellt die EMA fest, dass die Patientenzahl in der Subgruppe positiv klein ist und sich große Überschneidungen der Konfidenzintervalle innerhalb des Subgruppenmerkmals zeigen. Somit können keine definitiven Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden (1, 43).

Für das Subgruppenmerkmal MET-Rezeptorstatus I ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch waren die Patientenzahlen in den Subgruppen positiv und negativ sehr klein und der Effekt erwies sich als statistisch nicht signifikant. Es handelt sich um ein offensichtliches Artefakt, da sowohl in der sehr kleinen Subgruppe positiv als auch in der sehr kleinen Subgruppe negativ die Punktschätzer entgegengerichtet zu demjenigen für die Gesamtpopulation sind.

Für das Subgruppenmerkmal Zelltyp NSCLC ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für das Subgruppenmerkmal Raucher zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Zudem stellt die EMA fest, dass die Patientenzahl in der Subgruppe andere klein ist und sich große Überschneidungen der Konfidenzintervalle innerhalb des Subgruppenmerkmals zeigen. Somit können keine definitiven Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden (1, 43).

Für das Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe „ja“ als statistisch nicht signifikant.

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-VAS aus CA209-057 (Zeit bis zur Verschlechterung)

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	292	121 (41,4%)	4,0 (2,7; 8,7)	290	127 (43,8%)	3,6 (2,4; 5,0)	0,76 (0,59;0,98) ⁽¹⁾ 0,032 ⁽²⁾	
Region I								0,711
USA/Kanada	105	48 (45,7%)	4,7 (2,4; 9,6)	110	42 (38,2%)	3,0 (2,1; 4,6)	0,66 (0,43;1,01) 0,057	
Europa	135	49 (36,3%)	3,1 (1,9; 17,1)	134	55 (41,0%)	5,4 (2,8; 8,1)	0,89 (0,60;1,31) 0,551	
Rest der Welt	52	24 (46,2%)	4,7 (1,9; 13,3)	46	30 (65,2%)	2,2 (1,4; 4,3)	0,69 (0,40;1,19) 0,179	
Region II								0,396
Europa	135	49 (36,3%)	3,1 (1,9; 17,1)	134	55 (41,0%)	5,4 (2,8; 8,1)	0,89 (0,60;1,31) 0,551	
Nicht-Europa	157	72 (45,9%)	4,7 (2,4; 8,8)	156	72 (46,2%)	2,8 (2,1; 4,3)	0,69 (0,49;0,96) 0,027	
Altersgruppe I								0,934
< 65 Jahre	184	74 (40,2%)	4,7 (2,4; 9,6)	155	60 (38,7%)	5,0 (2,4; 7,8)	0,80 (0,57;1,13) 0,213	
≥ 65 Jahre	108	47 (43,5%)	3,8 (1,9; 10,8)	135	67 (49,6%)	2,8 (2,1; 4,3)	0,76 (0,52;1,11) 0,158	
Altersgruppe II								0,786
< 75 Jahre	272	111 (40,8%)	4,7 (2,7; 8,8)	267	116 (43,4%)	4,2 (2,4; 5,4)	0,75 (0,57;0,97) 0,030	
≥ 75 Jahre	20	10 (50,0%)	2,8 (1,0; N.A.)	23	11 (47,8%)	3,0 (1,4; N.A.)	1,12 (0,45;2,77) 0,814	
Altersgruppe III								0,966
< 65 Jahre	184	74 (40,2%)	4,7 (2,4; 9,6)	155	60 (38,7%)	5,0 (2,4; 7,8)	0,80 (0,57;1,13) 0,213	
≥ 65 - < 75 Jahre	88	37 (42,0%)	4,7 (1,9; 11,2)	112	56 (50,0%)	2,8 (2,1; 4,7)	0,76 (0,50;1,15) 0,192	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	20	10 (50,0%)	2,8 (1,0; N.A.)	23	11 (47,8%)	3,0 (1,4; N.A.)	1,12 (0,45;2,77) 0,814	
Altersgruppe IV								0,945
< 65 Jahre	184	74 (40,2%)	4,7 (2,4; 9,6)	155	60 (38,7%)	5,0 (2,4; 7,8)	0,80 (0,57;1,13) 0,213	
≥ 65 - < 75 Jahre	88	37 (42,0%)	4,7 (1,9; 11,2)	112	56 (50,0%)	2,8 (2,1; 4,7)	0,76 (0,50;1,15) 0,192	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	10 (50,0%)	2,8 (1,0; N.A.)	21	10 (47,6%)	2,6 (1,4; N.A.)	1,12 (0,44;2,81) 0,816	
≥ 85 Jahre	0	0 (0,0%)	N.A. (N.A.; N.A.)	2	1 (50,0%)	4,3 (N.A.;N.A.)	N.M.E. (N.A.;N.A.) N.A.	
Geschlecht								0,788
männlich	151	64 (42,4%)	3,0 (1,9; 13,3)	168	75 (44,6%)	3,3 (2,1; 5,2)	0,81 (0,58;1,14) 0,222	
weiblich	141	57 (40,4%)	4,7 (2,7; 8,8)	122	52 (42,6%)	4,3 (2,4; 7,0)	0,71 (0,49;1,05) 0,085	
Ethnie I								0,085*
weiß	267	107 (40,1%)	4,2 (2,8; 9,6)	266	117 (44,0%)	3,6 (2,4; 5,4)	0,71 (0,55;0,93) 0,013	
afroamerikanisch	7	4 (57,1%)	2,1 (1,0; 4,7)	9	2 (22,2%)	4,6 (1,4; N.A.)	2,54 (0,41;15,85) 0,319	
asiatisch	9	4 (44,4%)	19,0 (1,9; 19,0)	8	5 (62,5%)	2,8 (1,0; N.A.)	0,21 (0,04;1,09) 0,064	
andere	9	6 (66,7%)	1,9 (1,0; N.A.)	7	3 (42,9%)	2,9 (1,4; N.A.)	2,80 (0,63;12,45) 0,175	
Ethnie II								0,153*
weiß	267	107 (40,1%)	4,2 (2,8; 9,6)	266	117 (44,0%)	3,6 (2,4; 5,4)	0,71 (0,55;0,93) 0,013	
andere	25	14 (56,0%)	1,9 (1,2; 19,0)	24	10 (41,7%)	4,6 (1,4; N.A.)	1,23 (0,54;2,83) 0,625	
ECOG Performance Status I								0,418
0	84	40 (47,6%)	5,1 (2,9; 11,2)	95	50 (52,6%)	2,8 (2,1; 5,9)	0,65 (0,42;0,99) 0,043	
1	208	81 (38,9%)	3,0 (2,0; 10,8)	193	77 (39,9%)	4,2 (2,4; 5,5)	0,82 (0,60;1,13) 0,219	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
ECOG Performance Status II								0,418
0	84	40 (47,6%)	5,1 (2,9; 11,2)	95	50 (52,6%)	2,8 (2,1; 5,9)	0,65 (0,42;0,99) 0,043	
≥ 1	208	81 (38,9%)	3,0 (2,0; 10,8)	194	77 (39,7%)	4,2 (2,4; 5,5)	0,82 (0,60;1,13) 0,219	
Krankheitsstadium								0,564
IIIB	20	7 (35,0%)	5,8 (1,0; N.A.)	24	11 (45,8%)	2,2 (1,4; N.A.)	0,61 (0,23;1,58) 0,305	
IV	272	114 (41,9%)	4,0 (2,4; 8,7)	266	116 (43,6%)	4,2 (2,8; 5,2)	0,77 (0,59;1,01) 0,056	
EGFR-Mutationsstatus I								0,404
positiv	44	20 (45,5%)	2,0 (1,9; 5,2)	38	17 (44,7%)	2,8 (1,4; N.A.)	0,65 (0,33;1,30) 0,224	
nicht nachgewiesen	168	67 (39,9%)	4,2 (2,4; 11,2)	172	69 (40,1%)	4,7 (2,8; 7,5)	0,84 (0,60;1,18) 0,312	
unbekannt	80	34 (42,5%)	4,7 (2,1; N.A.)	80	41 (51,3%)	2,4 (1,6; 4,6)	0,59 (0,37;0,94) 0,027	
EGFR-Mutationsstatus II								0,932
positiv	44	20 (45,5%)	2,0 (1,9; 5,2)	38	17 (44,7%)	2,8 (1,4; N.A.)	0,65 (0,33;1,30) 0,224	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	248	101 (40,7%)	4,7 (2,8; 10,8)	252	110 (43,7%)	4,2 (2,4; 5,0)	0,75 (0,57;0,99) 0,044	
ALK-Translokationsstatus I								0,495
positiv	13	5 (38,5%)	N.A. (1,0; N.A.)	8	5 (62,5%)	2,0 (0,7; 6,1)	0,49 (0,13;1,78) 0,275	
nicht nachgewiesen	113	51 (45,1%)	2,8 (1,9; 9,6)	130	54 (41,5%)	3,6 (2,4; 8,0)	0,81 (0,54;1,20) 0,288	
unbekannt	166	65 (39,2%)	4,7 (2,8; 13,3)	152	68 (44,7%)	4,3 (2,1; 5,5)	0,76 (0,54;1,08) 0,122	
ALK-Translokationsstatus II								0,277

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
positiv	13	5 (38,5%)	N.A. (1,0; N.A.)	8	5 (62,5%)	2,0 (0,7; 6,1)	0,49 (0,13;1,78) 0,275	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	279	116 (41,6%)	4,0 (2,7; 8,7)	282	122 (43,3%)	4,2 (2,4; 5,2)	0,78 (0,60;1,01) 0,056	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,914
positiv	28	13 (46,4%)	1,4 (1,0; N.A.)	34	16 (47,1%)	2,1 (1,0; 5,5)	0,74 (0,34;1,60) 0,445	
nicht nachgewiesen	60	16 (26,7%)	9,6 (2,4; N.A.)	63	22 (34,9%)	4,7 (2,8; N.A.)	0,59 (0,30;1,16) 0,125	
unbekannt	204	92 (45,1%)	3,8 (2,1; 6,8)	193	89 (46,1%)	4,2 (2,4; 5,4)	0,79 (0,58;1,06) 0,111	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,955
positiv	28	13 (46,4%)	1,4 (1,0; N.A.)	34	16 (47,1%)	2,1 (1,0; 5,5)	0,74 (0,34;1,60) 0,445	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	264	108 (40,9%)	4,0 (2,8; 9,6)	256	111 (43,4%)	4,3 (2,8; 5,4)	0,77 (0,59;1,01) 0,054	
MET-Rezeptorstatus I								0,955
positiv	2	1 (50,0%)	5,2 (N.A.; N.A.)	3	1 (33,3%)	N.A. (0,8; N.A.)	<0,001 (0,00;N.A.) 1,000	
nicht nachgewiesen	6	1 (16,7%)	N.A. (1,2; N.A.)	5	0 (0,0%)	N.A. (N.A.; N.A.)	>999,99 (0,00;N.A.) 1,000	
unbekannt	284	119 (41,9%)	4,0 (2,4; 8,7)	282	126 (44,7%)	3,3 (2,4; 5,0)	0,74 (0,58;0,96) 0,024	
MET-Rezeptorstatus II								0,752
positiv	2	1 (50,0%)	5,2 (N.A.; N.A.)	3	1 (33,3%)	N.A. (0,8; N.A.)	<0,001 (0,00;N.A.) 1,000	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
nicht nachgewiesen/ unbekannt	290	120 (41,4%)	4,0 (2,4; 8,7)	287	126 (43,9%)	3,6 (2,4; 5,0)	0,76 (0,59;0,98) 0,036	
Zelltyp NSCLC								0,448
Adenokarzinom	268	113 (42,2%)	3,8 (2,4; 6,8)	273	121 (44,3%)	3,3 (2,4; 5,0)	0,74 (0,57;0,96) 0,025	
andere	24	8 (33,3%)	N.A. (1,0; N.A.)	17	6 (35,3%)	7,8 (1,2; N.A.)	1,56 (0,53;4,61) 0,419	
Raucher								0,756
ja	231	98 (42,4%)	4,0 (2,8; 9,6)	227	103 (45,4%)	4,2 (2,4; 5,2)	0,78 (0,59;1,03) 0,079	
andere	61	23 (37,7%)	4,7 (1,2; 13,3)	63	24 (38,1%)	3,0 (1,4; N.A.)	0,71 (0,39;1,30) 0,269	
ZNS-Metastasen								0,395
ja	34	12 (35,3%)	4,0 (1,1; N.A.)	34	15 (44,1%)	3,3 (1,3; N.A.)	1,06 (0,49;2,29) 0,889	
nein	258	109 (42,2%)	4,0 (2,7; 8,8)	256	112 (43,8%)	4,2 (2,4; 5,2)	0,72 (0,55;0,95) 0,019	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,331
< 1 Jahr	176	66 (37,5%)	4,7 (2,4; 13,3)	174	77 (44,3%)	2,9 (2,1; 4,7)	0,69 (0,49;0,96) 0,028	
andere	116	55 (47,4%)	3,1 (1,9; 9,6)	116	50 (43,1%)	5,0 (2,2; 8,0)	0,88 (0,59;1,30) 0,514	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,101*
< 3 Monate	181	65 (35,9%)	5,0 (2,1; 17,1)	183	78 (42,6%)	2,8 (2,1; 4,7)	0,67 (0,48;0,94) 0,019	
3 - 6 Monate	59	25 (42,4%)	6,8 (2,8; N.A.)	56	27 (48,2%)	5,2 (1,6; 8,9)	0,69 (0,40;1,19) 0,182	
> 6 Monate	52	31 (59,6%)	1,9 (1,0; 3,8)	51	22 (43,1%)	4,3 (2,1; N.A.)	1,32 (0,76;2,31) 0,327	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,211

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
< 3 Monate	181	65 (35,9%)	5,0 (2,1; 17,1)	183	78 (42,6%)	2,8 (2,1; 4,7)	0,67 (0,48;0,94) 0,019	
≥ 3 Monate	111	56 (50,5%)	3,8 (2,0; 8,8)	107	49 (45,8%)	4,9 (2,8; 7,5)	0,93 (0,63;1,36) 0,697	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,408
ja	9	5 (55,6%)	8,8 (1,0; 13,5)	10	6 (60,0%)	4,7 (0,8; 7,8)	4,64 (0,35;61,74) 0,245	
nein	283	116 (41,0%)	4,0 (2,4; 6,8)	280	121 (43,2%)	3,6 (2,4; 5,2)	0,75 (0,58;0,97) 0,030	
Vorherige adjuvante Therapie								0,693
ja	21	10 (47,6%)	2,1 (1,0; 4,2)	21	9 (42,9%)	4,3 (1,4; N.A.)	1,05 (0,40;2,71) 0,927	
nein	271	111 (41,0%)	4,7 (2,8; 9,6)	269	118 (43,9%)	3,3 (2,4; 5,2)	0,74 (0,57;0,96) 0,026	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,458
ja	122	57 (46,7%)	2,4 (1,9; 6,8)	111	50 (45,0%)	3,0 (2,1; 8,0)	0,86 (0,58;1,27) 0,446	
nein	170	64 (37,6%)	5,1 (2,8; 17,1)	179	77 (43,0%)	4,3 (2,4; 5,4)	0,70 (0,50;0,98) 0,040	
Therapielinie I								0,791
Zweitlinie	256	107 (41,8%)	4,2 (2,8; 8,8)	259	116 (44,8%)	3,0 (2,4; 4,7)	0,75 (0,57;0,98) 0,033	
Drittlinie	35	13 (37,1%)	2,0 (1,5; N.A.)	31	11 (35,5%)	6,1 (1,4; N.A.)	0,79 (0,34;1,82) 0,580	
andere	1	1 (100,0%)	1,1 (N.A.; N.A.)	0	0 (0,0%)	N.A. (N.A.;N.A.)	N.M.E. (N.A.;N.A.) N.A.	
Therapielinie II								0,693
Zweitlinie	256	107 (41,8%)	4,2 (2,8; 8,8)	259	116 (44,8%)	3,0 (2,4; 4,7)	0,75 (0,57;0,98) 0,033	
Drittlinie / andere	36	14 (38,9%)	2,0 (1,5; N.A.)	31	11 (35,5%)	6,1 (1,4; N.A.)	0,85 (0,38;1,92) 0,693	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,145*
positiv	123	49 (39,8%)	6,8 (3,8; 19,0)	123	52 (42,3%)	5,0 (2,8; 8,0)	0,59 (0,40;0,89) 0,012	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
negativ	108	42 (38,9%)	2,0 (1,1; 13,5)	101	45 (44,6%)	3,6 (1,4; 5,4)	0,93 (0,61;1,43) 0,746	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,082*
positiv	95	38 (40,0%)	8,7 (3,8; N.A.)	86	33 (38,4%)	7,0 (2,1; N.A.)	0,51 (0,31;0,83) 0,006	
negativ	136	53 (39,0%)	2,4 (1,7; 9,6)	138	64 (46,4%)	3,3 (2,1; 4,9)	0,92 (0,64;1,33) 0,668	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,213
positiv	86	35 (40,7%)	8,7 (3,8; N.A.)	79	29 (36,7%)	7,0 (2,1; N.A.)	0,54 (0,32;0,90) 0,019	
negativ	145	56 (38,6%)	2,8 (1,9; 9,6)	145	68 (46,9%)	3,0 (2,1; 4,9)	0,84 (0,59;1,20) 0,348	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,775
Paclitaxel	87	40 (46,0%)	2,8 (1,2; 6,6)	79	39 (49,4%)	2,8 (1,4; 5,9)	0,77 (0,49;1,22) 0,269	
andere	205	81 (39,5%)	4,7 (2,8; 13,5)	211	88 (41,7%)	4,3 (2,4; 5,5)	0,74 (0,54;1,01) 0,055	
<p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ZNS = Zentrales Nervensystem</p> <p>(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(2) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>(4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt EQ-5D-VASZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

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

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach Ethnie I, Ethnie II und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie I ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch waren die Patientenzahlen in den Subgruppen afroamerikanisch und andere klein und der Effekt erwies sich jeweils als statistisch nicht signifikant. Daher ist von einem zufälligen Ergebnis auszugehen.

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie II ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch waren die Patientenzahlen in der Subgruppe andere klein und der Effekt erwies sich als statistisch nicht signifikant. Daher ist von einem zufälligen Ergebnis auszugehen.

Für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe > 6 Monate als statistisch nicht signifikant. Die Punktschätzer der Subgruppen < 3 Monate und 3 - 6 Monate zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

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

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

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score) aus CA209-057 (Zeit bis zur Verschlechterung)

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	292	120 (41,1%)	6,1 (3,8; 10,5)	290	111 (38,3%)	5,5 (4,3; 7,1)	0,90 (0,69;1,17) ⁽¹⁾ 0,424 ⁽²⁾	
Region I								0,879
USA/Kanada	105	48 (45,7%)	5,1 (3,0; 12,4)	110	34 (30,9%)	6,4 (4,6; 8,0)	0,96 (0,61;1,50) 0,844	
Europa	135	50 (37,0%)	6,1 (2,8; 17,1)	134	52 (38,8%)	5,4 (2,8; 9,2)	0,92 (0,62;1,36) 0,664	
Rest der Welt	52	22 (42,3%)	10,3 (2,4; 14,2)	46	25 (54,3%)	4,8 (2,1; 13,2)	0,79 (0,44;1,41) 0,419	
Region II								0,799
Europa	135	50 (37,0%)	6,1 (2,8; 17,1)	134	52 (38,8%)	5,4 (2,8; 9,2)	0,92 (0,62;1,36) 0,664	
Nicht-Europa	157	70 (44,6%)	5,2 (3,3; 12,5)	156	59 (37,8%)	6,1 (4,5; 8,0)	0,91 (0,64;1,30) 0,610	
Altersgruppe I								0,370
< 65 Jahre	184	75 (40,8%)	5,0 (3,0; 10,5)	155	52 (33,5%)	7,0 (4,6; 15,7)	1,06 (0,74;1,52) 0,748	
≥ 65 Jahre	108	45 (41,7%)	6,8 (2,8; 12,5)	135	59 (43,7%)	3,9 (2,9; 6,4)	0,78 (0,53;1,17) 0,230	
Altersgruppe II								0,077*
< 75 Jahre	272	109 (40,1%)	6,7 (3,8; 10,8)	267	104 (39,0%)	5,9 (4,3; 7,1)	0,84 (0,64;1,10) 0,209	
≥ 75 Jahre	20	11 (55,0%)	2,8 (1,0; 12,9)	23	7 (30,4%)	4,2 (2,1; N.A.)	2,03 (0,77;5,32) 0,152	
Altersgruppe III								0,066*
< 65 Jahre	184	75 (40,8%)	5,0 (3,0; 10,5)	155	52 (33,5%)	7,0 (4,6; 15,7)	1,06 (0,74;1,52) 0,748	
≥ 65 - < 75 Jahre	88	34 (38,6%)	10,3 (3,1; 17,1)	112	52 (46,4%)	3,8 (2,8; 6,4)	0,63 (0,41;0,99) 0,043	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	20	11 (55,0%)	2,8 (1,0; 12,9)	23	7 (30,4%)	4,2 (2,1; N.A.)	2,03 (0,77;5,32) 0,152	
Altersgruppe IV								0,056*
< 65 Jahre	184	75 (40,8%)	5,0 (3,0; 10,5)	155	52 (33,5%)	7,0 (4,6; 15,7)	1,06 (0,74;1,52) 0,748	
≥ 65 - < 75 Jahre	88	34 (38,6%)	10,3 (3,1; 17,1)	112	52 (46,4%)	3,8 (2,8; 6,4)	0,63 (0,41;0,99) 0,043	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	11 (55,0%)	2,8 (1,0; 12,9)	21	6 (28,6%)	N.A. (2,1; N.A.)	2,24 (0,81;6,19) 0,119	
≥ 85 Jahre	0	0 (0,0%)	N.A. (N.A.; N.A.)	2	1 (50,0%)	2,8 (N.A.;N.A.)	N.M.E. (N.A.;N.A.) N.A.	
Geschlecht								0,377
männlich	151	57 (37,7%)	10,3 (3,3; 14,0)	168	65 (38,7%)	4,7 (2,9; 7,5)	0,81 (0,57;1,17) 0,260	
weiblich	141	63 (44,7%)	4,2 (2,4; 9,4)	122	46 (37,7%)	6,4 (4,6; 9,2)	1,03 (0,70;1,52) 0,881	
Ethnie I								0,332
weiß	267	108 (40,4%)	5,6 (3,8; 10,8)	266	99 (37,2%)	6,1 (4,0; 8,0)	0,90 (0,68;1,19) 0,472	
afroamerikanisch	7	3 (42,9%)	9,4 (1,0; N.A.)	9	4 (44,4%)	4,6 (0,7; N.A.)	0,37 (0,07;2,07) 0,258	
asiatisch	9	2 (22,2%)	14,2 (10,2; N.A.)	8	4 (50,0%)	5,9 (0,7; 9,7)	<0,001 (0,00;N.A.) 0,998	
andere	9	7 (77,8%)	1,5 (0,9; 2,4)	7	4 (57,1%)	4,2 (1,4; N.A.)	7,38 (0,89;61,14) 0,064	
Ethnie II								0,976
weiß	267	108 (40,4%)	5,6 (3,8; 10,8)	266	99 (37,2%)	6,1 (4,0; 8,0)	0,90 (0,68;1,19) 0,472	
andere	25	12 (48,0%)	9,4 (1,1; 14,2)	24	12 (50,0%)	4,8 (1,4; 9,7)	0,87 (0,39;1,99) 0,748	
ECOG Performance Status I								0,788
0	84	38 (45,2%)	6,7 (3,1; 13,3)	95	39 (41,1%)	5,4 (3,5; 13,2)	0,88 (0,56;1,38) 0,566	
1	208	82 (39,4%)	5,6 (2,8; 10,8)	193	72 (37,3%)	5,5 (4,2; 7,1)	0,89 (0,64;1,22) 0,460	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
ECOG Performance Status II								0,788
0	84	38 (45,2%)	6,7 (3,1; 13,3)	95	39 (41,1%)	5,4 (3,5; 13,2)	0,88 (0,56;1,38) 0,566	
≥ 1	208	82 (39,4%)	5,6 (2,8; 10,8)	194	72 (37,1%)	5,5 (4,2; 7,1)	0,89 (0,64;1,22) 0,460	
Krankheitsstadium								0,827
IIIB	20	10 (50,0%)	10,2 (1,0; 10,8)	24	9 (37,5%)	4,8 (1,4; N.A.)	0,94 (0,36;2,41) 0,889	
IV	272	110 (40,4%)	5,6 (3,8; 12,4)	266	102 (38,3%)	5,9 (4,3; 7,1)	0,90 (0,68;1,18) 0,449	
EGFR-Mutationsstatus I								0,544
positiv	44	21 (47,7%)	2,8 (1,5; 5,2)	38	14 (36,8%)	6,6 (3,8; N.A.)	1,16 (0,58;2,35) 0,675	
nicht nachgewiesen	168	64 (38,1%)	6,8 (3,0; 13,3)	172	61 (35,5%)	6,4 (4,0; 8,0)	0,97 (0,68;1,38) 0,849	
unbekannt	80	35 (43,8%)	6,7 (3,8; 14,0)	80	36 (45,0%)	4,3 (2,2; 5,4)	0,74 (0,46;1,18) 0,206	
EGFR-Mutationsstatus II								0,563
positiv	44	21 (47,7%)	2,8 (1,5; 5,2)	38	14 (36,8%)	6,6 (3,8; N.A.)	1,16 (0,58;2,35) 0,675	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	248	99 (39,9%)	6,7 (3,8; 12,5)	252	97 (38,5%)	5,0 (3,9; 7,1)	0,87 (0,65;1,16) 0,338	
ALK-Translokationsstatus I								0,513
positiv	13	6 (46,2%)	12,4 (1,0; N.A.)	8	4 (50,0%)	3,3 (0,8; N.A.)	0,42 (0,09;2,00) 0,279	
nicht nachgewiesen	113	44 (38,9%)	6,1 (2,4; N.A.)	130	44 (33,8%)	6,4 (4,0; 9,2)	0,96 (0,63;1,47) 0,858	
unbekannt	166	70 (42,2%)	5,6 (3,1; 10,3)	152	63 (41,4%)	4,8 (2,9; 7,5)	0,92 (0,66;1,30) 0,647	
ALK-Translokationsstatus II								0,246

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
positiv	13	6 (46,2%)	12,4 (1,0; N.A.)	8	4 (50,0%)	3,3 (0,8; N.A.)	0,42 (0,09;2,00) 0,279	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	279	114 (40,9%)	5,6 (3,1; 10,3)	282	107 (37,9%)	5,9 (4,5; 7,5)	0,93 (0,71;1,22) 0,604	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,860
positiv	28	13 (46,4%)	3,8 (1,0; 12,9)	34	12 (35,3%)	4,0 (2,4; N.A.)	0,76 (0,33;1,79) 0,534	
nicht nachgewiesen	60	21 (35,0%)	2,8 (1,4; N.A.)	63	21 (33,3%)	6,1 (3,3; N.A.)	1,22 (0,66;2,26) 0,519	
unbekannt	204	86 (42,2%)	6,7 (4,0; 12,4)	193	78 (40,4%)	5,5 (4,2; 7,5)	0,85 (0,62;1,16) 0,303	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,847
positiv	28	13 (46,4%)	3,8 (1,0; 12,9)	34	12 (35,3%)	4,0 (2,4; N.A.)	0,76 (0,33;1,79) 0,534	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	264	107 (40,5%)	6,1 (3,3; 10,8)	256	99 (38,7%)	5,9 (4,5; 7,5)	0,90 (0,68;1,19) 0,451	
MET-Rezeptorstatus I								0,936
positiv	2	1 (50,0%)	5,2 (N.A.; N.A.)	3	1 (33,3%)	N.A. (0,8; N.A.)	<0,001 (0,00;N.A.) 0,999	
nicht nachgewiesen	6	0 (0,0%)	N.A. (N.A.; N.A.)	5	1 (20,0%)	N.A. (1,4; N.A.)	<0,001 (0,00;N.A.) 0,999	
unbekannt	284	119 (41,9%)	6,1 (3,1; 10,5)	282	109 (38,7%)	5,5 (4,3; 7,1)	0,91 (0,70;1,19) 0,495	
MET-Rezeptorstatus II								0,724
positiv	2	1 (50,0%)	5,2 (N.A.; N.A.)	3	1 (33,3%)	N.A. (0,8; N.A.)	<0,001 (0,00;N.A.) 0,999	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	290	119 (41,0%)	6,1 (3,3; 10,5)	287	110 (38,3%)	5,9 (4,3; 7,1)	0,90 (0,69;1,18) 0,451	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Zelltyp NSCLC								0,767
Adenokarzinom	268	112 (41,8%)	4,7 (2,8; 9,4)	273	106 (38,8%)	5,5 (4,0; 7,1)	0,93 (0,71;1,22) 0,605	
andere	24	8 (33,3%)	12,9 (6,1; N.A.)	17	5 (29,4%)	N.A. (1,2; N.A.)	1,07 (0,27;4,20) 0,919	
Raucher								0,542
ja	231	97 (42,0%)	6,1 (3,8; 10,8)	227	87 (38,3%)	5,9 (4,2; 7,5)	0,87 (0,65;1,17) 0,364	
andere	61	23 (37,7%)	2,8 (1,0; 13,3)	63	24 (38,1%)	4,8 (2,9; N.A.)	1,04 (0,58;1,88) 0,895	
ZNS-Metastasen								0,591
ja	34	14 (41,2%)	4,0 (1,8; N.A.)	34	18 (52,9%)	3,3 (1,4; 5,0)	0,72 (0,35;1,46) 0,359	
nein	258	106 (41,1%)	6,7 (3,1; 12,4)	256	93 (36,3%)	6,4 (4,6; 9,7)	0,94 (0,71;1,24) 0,646	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,280
< 1 Jahr	176	72 (40,9%)	5,2 (2,4; 10,3)	174	65 (37,4%)	4,7 (3,8; 7,1)	1,00 (0,71;1,42) 0,980	
andere	116	48 (41,4%)	6,7 (3,1; N.A.)	116	46 (39,7%)	6,6 (4,0; 11,1)	0,79 (0,52;1,19) 0,254	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,161*
< 3 Monate	181	71 (39,2%)	5,2 (2,4; 10,3)	183	60 (32,8%)	6,4 (4,3; 11,1)	1,09 (0,77;1,55) 0,626	
3 - 6 Monate	59	22 (37,3%)	14,0 (4,6; N.A.)	56	26 (46,4%)	5,0 (2,1; 13,2)	0,59 (0,33;1,06) 0,079	
> 6 Monate	52	27 (51,9%)	3,8 (2,8; 10,8)	51	25 (49,0%)	4,8 (2,9; 7,1)	0,88 (0,50;1,56) 0,671	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,108*
< 3 Monate	181	71 (39,2%)	5,2 (2,4; 10,3)	183	60 (32,8%)	6,4 (4,3; 11,1)	1,09 (0,77;1,55) 0,626	
≥ 3 Monate	111	49 (44,1%)	6,7 (3,1; 14,2)	107	51 (47,7%)	4,8 (2,9; 7,1)	0,69 (0,46;1,03) 0,067	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,100*

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
ja	9	7 (77,8%)	1,4 (1,0; 10,8)	10	2 (20,0%)	N.A. (1,7; N.A.)	76,71 (1,05;>999,99) 0,047	
nein	283	113 (39,9%)	6,1 (3,8; 10,5)	280	109 (38,9%)	5,5 (4,0; 7,1)	0,86 (0,66;1,12) 0,257	
Vorherige adjuvante Therapie								0,284
ja	21	8 (38,1%)	8,1 (1,9; N.A.)	21	10 (47,6%)	4,0 (1,7; 5,4)	0,41 (0,14;1,19) 0,101	
nein	271	112 (41,3%)	6,1 (3,8; 10,8)	269	101 (37,5%)	6,1 (4,3; 8,0)	0,93 (0,71;1,22) 0,614	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,066*
ja	122	56 (45,9%)	4,0 (1,9; 10,2)	111	42 (37,8%)	7,0 (3,5; 13,2)	1,23 (0,82;1,85) 0,313	
nein	170	64 (37,6%)	6,7 (3,8; 14,0)	179	69 (38,5%)	5,0 (4,0; 7,1)	0,73 (0,51;1,03) 0,074	
Therapielinie I								0,620
Zweitlinie	256	105 (41,0%)	6,7 (3,8; 10,8)	259	100 (38,6%)	5,4 (4,0; 7,1)	0,90 (0,68;1,19) 0,466	
Drittlinie	35	14 (40,0%)	2,6 (1,5; N.A.)	31	11 (35,5%)	6,6 (3,3; N.A.)	0,88 (0,38;2,01) 0,761	
andere	1	1 (100,0%)	1,1 (N.A.; N.A.)	0	0 (0,0%)	N.A. (N.A.;N.A.)	N.M.E. (N.A.;N.A.) N.A.	
Therapielinie II								0,707
Zweitlinie	256	105 (41,0%)	6,7 (3,8; 10,8)	259	100 (38,6%)	5,4 (4,0; 7,1)	0,90 (0,68;1,19) 0,466	
Drittlinie / andere	36	15 (41,7%)	2,6 (1,1; N.A.)	31	11 (35,5%)	6,6 (3,3; N.A.)	0,93 (0,41;2,11) 0,869	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,049**
positiv	123	47 (38,2%)	10,5 (5,6; 17,1)	123	42 (34,1%)	7,1 (5,0; 11,1)	0,63 (0,40;0,97) 0,037	
negativ	108	46 (42,6%)	3,0 (1,1; 8,1)	101	45 (44,6%)	4,6 (2,2; 5,5)	1,27 (0,84;1,92) 0,257	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,097*

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten [95% KI] ⁽¹⁾	HR [95% KI] ⁽²⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
positiv	95	38 (40,0%)	12,5 (6,7; N.A.)	86	28 (32,6%)	7,5 (6,1; N.A.)	0,57 (0,34;0,95) 0,032	
negativ	136	55 (40,4%)	3,0 (1,9; 8,1)	138	59 (42,8%)	4,6 (2,9; 5,9)	1,16 (0,80;1,69) 0,422	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,055*
positiv	86	32 (37,2%)	12,5 (6,7; N.A.)	79	25 (31,6%)	7,1 (4,0; N.A.)	0,50 (0,28;0,87) 0,014	
negativ	145	61 (42,1%)	3,1 (1,9; 8,1)	145	62 (42,8%)	4,7 (3,3; 5,9)	1,17 (0,82;1,67) 0,392	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,009**
Paclitaxel	87	40 (46,0%)	3,8 (1,9; 12,4)	79	28 (35,4%)	6,1 (4,5; N.A.)	1,53 (0,94;2,49) 0,086	
andere	205	80 (39,0%)	6,7 (4,0; 12,9)	211	83 (39,3%)	5,0 (3,3; 7,1)	0,73 (0,53;1,00) 0,048	
<p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ZNS = Zentrales Nervensystem</p> <p>(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(2) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>(4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score)Zu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % zeigte der Punktschätzer der Gesamtpopulation und der Subgruppe positiv in die gleiche Richtung.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % zeigten die Punktschätzer der Gesamtpopulation und der Subgruppe positiv in die gleiche Richtung.

Für die nicht beschriebenen Subgruppen ergab sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis analog zur Gesamtpopulation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalyse nach Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel ergab sich ein heterogenes Bild; für die Subgruppe andere ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II, Altersgruppe III, Altersgruppe IV, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II, vorherige neoadjuvante Therapie und vorherige Erhaltungstherapie (CRF), ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe II, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II und vorherige Erhaltungstherapie (CRF) ergaben sich für die Subgruppen statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe III und Altersgruppe IV zeigten die Punktschätzer der Gesamtpopulation und der Subgruppen ≥ 65 - < 75 Jahre in die gleiche Richtung.

Für das Subgruppenmerkmal vorherige neoadjuvante Therapie ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch waren die Patientenzahlen in der Subgruppe „ja“ sehr klein (≤ 10 Patienten).

Für die nicht beschriebenen Subgruppen ergab sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis analog zur Gesamtpopulation.

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

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

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM)

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	199	1,33 (0,47)	0,21 (0,11)	206	1,40 (0,52)	0,37 (0,11)	-0,16 (-0,25; - 0,06) 0,001	-0,33 (-0,52; - 0,13)	
Region I									0,047**
USA/Kanada	75	1,28 (0,45)	0,19 (0,12)	74	1,49 (0,50)	0,37 (0,12)	-0,18 (-0,31; - 0,05) 0,006	-0,44 (-0,77; - 0,12)	
Europa	82	1,40 (0,49)	0,20 (0,11)	92	1,37 (0,53)	0,41 (0,12)	-0,21 (-0,34; - 0,09) <0,001	-0,50 (-0,80; - 0,20)	
Rest der Welt	42	1,26 (0,45)	0,30 (0,12)	40	1,33 (0,53)	0,30 (0,12)	0,01 (-0,15; 0,17) 0,928	0,03 (-0,41; 0,46)	
Region II									0,146*
Europa	82	1,40 (0,49)	0,20 (0,11)	92	1,37 (0,53)	0,41 (0,12)	-0,21 (-0,33; - 0,09) <0,001	-0,52 (-0,82; - 0,22)	
Nicht-Europa	117	1,27 (0,45)	0,23 (0,11)	114	1,43 (0,51)	0,34 (0,12)	-0,11 (-0,22; - 0,00) 0,049	-0,26 (-0,52; 0,00)	
Altersgruppe I									0,430
< 65 Jahre	119	1,31 (0,46)	0,20 (0,11)	107	1,36 (0,50)	0,33 (0,12)	-0,13 (-0,24; - 0,02) 0,025	-0,31 (-0,57; - 0,04)	
≥ 65 Jahre	80	1,35 (0,48)	0,22 (0,11)	99	1,44 (0,54)	0,40 (0,12)	-0,18 (-0,30; - 0,06) 0,003	-0,44 (-0,74; - 0,14)	
Altersgruppe II									0,076*
< 75 Jahre	182	1,32 (0,47)	0,20 (0,11)	190	1,38 (0,51)	0,38 (0,11)	-0,17 (-0,27; - 0,08) <0,001	-0,36 (-0,57; - 0,16)	

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,41 (0,51)	0,36 (0,14)	16	1,63 (0,62)	0,31 (0,14)	0,05 (-0,20; 0,30) 0,685	0,13 (-0,55; 0,82)	
Altersgruppe III									0,073*
< 65 Jahre	119	1,31 (0,46)	0,21 (0,11)	107	1,36 (0,50)	0,34 (0,12)	-0,13 (-0,24; - 0,02) 0,025	-0,31 (-0,57; - 0,04)	
≥ 65 - < 75 Jahre	63	1,33 (0,48)	0,19 (0,11)	83	1,41 (0,52)	0,43 (0,12)	-0,24 (-0,37; - 0,11) <0,001	-0,60 (-0,94; - 0,27)	
≥ 75 Jahre	17	1,41 (0,51)	0,37 (0,14)	16	1,63 (0,62)	0,32 (0,14)	0,05 (-0,20; 0,30) 0,686	0,13 (-0,55; 0,82)	
Altersgruppe IV									0,066*
< 65 Jahre	119	1,31 (0,46)	0,21 (0,11)	107	1,36 (0,50)	0,34 (0,12)	-0,13 (-0,24; - 0,02) 0,026	-0,31 (-0,57; - 0,04)	
≥ 65 - < 75 Jahre	63	1,33 (0,48)	0,19 (0,11)	83	1,41 (0,52)	0,43 (0,12)	-0,24 (-0,37; - 0,11) <0,001	-0,60 (-0,94; - 0,27)	
≥ 75 - < 85 Jahre	17	1,41 (0,51)	0,37 (0,14)	15	1,60 (0,63)	0,31 (0,14)	0,06 (-0,19; 0,31) 0,631	0,16 (-0,53; 0,86)	
≥ 85 Jahre	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	2,00 (N.A.)	0,55 (0,44)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Geschlecht									0,957
Männlich	104	1,34 (0,47)	0,23 (0,11)	119	1,40 (0,51)	0,38 (0,12)	-0,15 (-0,27; - 0,04) 0,007	-0,34 (-0,61; - 0,08)	
Weiblich	95	1,32 (0,47)	0,18 (0,12)	87	1,40 (0,54)	0,33 (0,12)	-0,15 (-0,27; - 0,03) 0,013	-0,36 (-0,66; - 0,07)	
Ethnie I									0,111*

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Weiß	179	1,34 (0,48)	0,20 (0,11)	187	1,41 (0,53)	0,38 (0,11)	-0,18 (-0,28; - 0,08) <0,001	-0,37 (-0,57; - 0,16)	
afroamerikanisch	5	1,60 (0,55)	0,17 (0,19)	7	1,29 (0,49)	0,41 (0,17)	-0,25 (-0,66; 0,17) 0,243	-0,64 (-1,81; 0,54)	
Asiatisch	7	1,00 (0,00)	0,32 (0,17)	7	1,14 (0,38)	0,08 (0,17)	0,24 (-0,12; 0,59) 0,193	0,66 (-0,41; 1,74)	
Andere	8	1,13 (0,35)	0,64 (0,16)	5	1,60 (0,55)	0,65 (0,19)	-0,00 (-0,39; 0,38) 0,991	0,00 (-1,12; 1,12)	
Ethnie II									0,036**
Weiß	179	1,34 (0,48)	0,20 (0,11)	187	1,41 (0,53)	0,38 (0,11)	-0,18 (-0,28; - 0,09) <0,001	-0,39 (-0,59; - 0,18)	
Andere	20	1,20 (0,41)	0,41 (0,13)	19	1,32 (0,48)	0,34 (0,14)	0,06 (-0,16; 0,29) 0,577	0,16 (-0,46; 0,79)	
ECOG Performance Status I									0,120*
0	64	1,19 (0,39)	0,12 (0,12)	73	1,23 (0,43)	0,35 (0,12)	-0,23 (-0,36; - 0,10) <0,001	-0,59 (-0,93; - 0,25)	
1	135	1,39 (0,49)	0,25 (0,11)	133	1,50 (0,55)	0,37 (0,11)	-0,12 (-0,22; - 0,01) 0,029	-0,27 (-0,51; - 0,03)	
ECOG Performance Status II									0,120*
0	64	1,19 (0,39)	0,12 (0,12)	73	1,23 (0,43)	0,35 (0,12)	-0,23 (-0,36; - 0,10) <0,001	-0,59 (-0,93; - 0,25)	
≥ 1	135	1,39 (0,49)	0,25 (0,11)	133	1,50 (0,55)	0,37 (0,11)	-0,12 (-0,22; - 0,01) 0,029	-0,27 (-0,51; - 0,03)	
Krankheitsstadium									0,553

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IIIB	14	1,21 (0,43)	0,18 (0,14)	15	1,27 (0,46)	0,41 (0,14)	-0,23 (-0,48; 0,03) 0,078	-0,64 (-1,39; 0,11)	
IV	185	1,34 (0,47)	0,21 (0,11)	191	1,41 (0,52)	0,36 (0,11)	-0,15 (-0,24; - 0,05) 0,002	-0,32 (-0,52; - 0,12)	
EGFR-Mutationsstatus I									0,042**
Positiv	30	1,23 (0,43)	0,32 (0,13)	29	1,41 (0,57)	0,30 (0,13)	0,03 (-0,16; 0,21) 0,793	0,08 (-0,43; 0,59)	
nicht nachgewiesen	106	1,36 (0,48)	0,20 (0,11)	116	1,41 (0,53)	0,35 (0,12)	-0,15 (-0,26; - 0,04) 0,007	-0,36 (-0,62; - 0,09)	
Unbekannt	63	1,32 (0,47)	0,19 (0,12)	61	1,38 (0,49)	0,44 (0,12)	-0,25 (-0,39; - 0,11) <0,001	-0,62 (-0,99; - 0,26)	
EGFR-Mutationsstatus II									0,031**
Positiv	30	1,23 (0,43)	0,32 (0,13)	29	1,41 (0,57)	0,30 (0,13)	0,02 (-0,16; 0,21) 0,796	0,05 (-0,46; 0,56)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	169	1,34 (0,48)	0,19 (0,11)	177	1,40 (0,51)	0,38 (0,11)	-0,19 (-0,28; - 0,09) <0,001	-0,42 (-0,63; - 0,21)	
ALK-Translokationsstatus I									0,124*
Positiv	9	1,11 (0,33)	0,17 (0,16)	6	1,50 (0,55)	0,29 (0,18)	-0,12 (-0,48; 0,24) 0,514	-0,32 (-1,36; 0,72)	
nicht nachgewiesen	78	1,32 (0,47)	0,24 (0,11)	91	1,41 (0,52)	0,31 (0,12)	-0,07 (-0,20; 0,05) 0,247	-0,17 (-0,47; 0,13)	
Unbekannt	112	1,35 (0,48)	0,18 (0,12)	109	1,39 (0,53)	0,40 (0,12)	-0,22 (-0,33; - 0,11) <0,001	-0,53 (-0,79; - 0,26)	
ALK-Translokationsstatus II									0,857

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Positiv	9	1,11 (0,33)	0,18 (0,16)	6	1,50 (0,55)	0,30 (0,18)	-0,12 (-0,48; 0,24) 0,509	-0,32 (-1,36; 0,72)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	190	1,34 (0,47)	0,21 (0,11)	200	1,40 (0,52)	0,37 (0,11)	-0,16 (-0,25; - 0,06) 0,001	-0,33 (-0,53; - 0,13)	
K-RAS-Mutationsstatus I									0,767
Positiv	20	1,40 (0,50)	0,27 (0,14)	23	1,48 (0,51)	0,50 (0,13)	-0,23 (-0,45; - 0,00) 0,046	-0,60 (-1,21; 0,01)	
nicht nachgewiesen	33	1,27 (0,45)	0,23 (0,13)	40	1,33 (0,47)	0,36 (0,12)	-0,13 (-0,31; 0,04) 0,134	-0,34 (-0,80; 0,13)	
Unbekannt	146	1,33 (0,47)	0,21 (0,11)	143	1,41 (0,54)	0,36 (0,11)	-0,15 (-0,25; - 0,05) 0,004	-0,34 (-0,58; - 0,11)	
K-RAS-Mutationsstatus II									0,479
Positiv	20	1,40 (0,50)	0,27 (0,14)	23	1,48 (0,51)	0,50 (0,13)	-0,23 (-0,45; - 0,01) 0,044	-0,61 (-1,23; 0,00)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	179	1,32 (0,47)	0,21 (0,11)	183	1,39 (0,52)	0,36 (0,11)	-0,15 (-0,24; - 0,05) 0,002	-0,32 (-0,53; - 0,12)	
MET-Rezeptorstatus I									0,162*
Positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	1,00 (0,00)	0,88 (0,27)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
nicht nachgewiesen	4	1,50 (0,58)	0,23 (0,21)	2	1,50 (0,71)	0,81 (0,27)	-0,59 (-1,20; 0,03) 0,062	-1,30 (-3,15; 0,55)	
Unbekannt	195	1,32 (0,47)	0,21 (0,11)	202	1,41 (0,52)	0,36 (0,11)	-0,15 (-0,24; - 0,05) 0,002	-0,31 (-0,51; - 0,11)	
MET-Rezeptorstatus II									N.A.
Positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	1,00 (0,00)	0,88 (0,28)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nicht nachgewiesen/ unbekannt	199	1,33 (0,47)	0,21 (0,11)	204	1,41 (0,52)	0,36 (0,11)	-0,15 (-0,24; - 0,06) 0,001	-0,32 (-0,52; - 0,13)	
Zelltyp NSCLC									0,561
Adenokarzinom	183	1,31 (0,46)	0,21 (0,11)	197	1,42 (0,53)	0,36 (0,11)	-0,15 (-0,24; - 0,05) 0,003	-0,32 (-0,52; - 0,11)	
Andere	16	1,56 (0,51)	0,09 (0,14)	9	1,00 (0,00)	0,32 (0,16)	-0,24 (-0,54; 0,07) 0,125	-0,62 (-1,46; 0,21)	
Raucher									0,119*
Ja	160	1,36 (0,48)	0,18 (0,11)	162	1,39 (0,50)	0,36 (0,11)	-0,18 (-0,28; - 0,08) <0,001	-0,39 (-0,61; - 0,17)	
Andere	39	1,21 (0,41)	0,35 (0,12)	44	1,45 (0,59)	0,39 (0,12)	-0,04 (-0,21; 0,12) 0,600	-0,10 (-0,53; 0,33)	
ZNS-Metastasen									0,581
Ja	24	1,42 (0,50)	0,25 (0,13)	26	1,54 (0,58)	0,45 (0,13)	-0,21 (-0,41; - 0,00) 0,049	-0,56 (-1,12; 0,01)	
Nein	175	1,31 (0,47)	0,21 (0,11)	180	1,38 (0,51)	0,36 (0,11)	-0,15 (-0,25; - 0,05) 0,002	-0,31 (-0,52; - 0,10)	
Dauer von der Diagnose bis zu Randomisierung									0,551
< 1 Jahr	113	1,38 (0,49)	0,23 (0,12)	121	1,43 (0,53)	0,40 (0,12)	-0,17 (-0,29; - 0,06) 0,002	-0,38 (-0,64; - 0,12)	
Andere	86	1,26 (0,44)	0,21 (0,11)	85	1,36 (0,51)	0,34 (0,12)	-0,13 (-0,25; - 0,01) 0,030	-0,32 (-0,63; - 0,12)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I									0,147*

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 3 Monate	115	1,35 (0,48)	0,29 (0,12)	123	1,41 (0,54)	0,39 (0,12)	-0,09 (-0,20; 0,02) 0,099	-0,21 (-0,46; 0,05)	
3 - 6 Monate	45	1,33 (0,48)	0,14 (0,12)	45	1,31 (0,47)	0,36 (0,12)	-0,22 (-0,37; - 0,07) 0,004	-0,60 (-1,02; - 0,18)	
> 6 Monate	39	1,26 (0,44)	0,16 (0,12)	38	1,50 (0,51)	0,40 (0,13)	-0,24 (-0,41; - 0,08) 0,004	-0,64 (-1,10; - 0,19)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II									0,051*
< 3 Monate	115	1,35 (0,48)	0,30 (0,11)	123	1,41 (0,54)	0,39 (0,11)	-0,09 (-0,20; 0,02) 0,098	-0,21 (-0,46; 0,05)	
≥ 3 Monate	84	1,30 (0,46)	0,15 (0,11)	83	1,40 (0,49)	0,38 (0,12)	-0,23 (-0,35; - 0,11) <0,001	-0,58 (-0,89; - 0,27)	
Vorherige neoadjuvante Therapie									0,137*
Ja	8	1,25 (0,46)	0,31 (0,14)	8	1,25 (0,46)	0,20 (0,18)	0,11 (-0,25; 0,47) 0,551	0,28 (-0,70; 1,27)	
Nein	191	1,33 (0,47)	0,15 (0,12)	198	1,41 (0,52)	0,32 (0,12)	-0,17 (-0,26; - 0,07) <0,001	-0,36 (-0,56; - 0,15)	
Vorherige adjuvante Therapie									0,195*
Ja	14	1,50 (0,52)	0,25 (0,14)	15	1,40 (0,51)	0,24 (0,15)	0,01 (-0,26; 0,27) 0,948	0,03 (-0,70; 0,76)	
Nein	185	1,31 (0,47)	0,21 (0,11)	191	1,40 (0,52)	0,38 (0,11)	-0,17 (-0,26; - 0,07) <0,001	-0,36 (-0,56; - 0,16)	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)									0,245
Ja	87	1,34 (0,48)	0,22 (0,12)	82	1,46 (0,53)	0,33 (0,12)	-0,11 (-0,23; 0,02) 0,088	-0,26 (-0,57; 0,04)	

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Nein	112	1,31 (0,47)	0,22 (0,11)	124	1,36 (0,52)	0,40 (0,11)	-0,19 (-0,30; - 0,08) <0,001	-0,44 (-0,70; - 0,18)	
Therapielinie I									0,015**
Zweitlinie	177	1,34 (0,48)	0,01 (0,03)	189	1,41 (0,52)	0,20 (0,03)	-0,18 (-0,28; - 0,09) <0,001	-0,39 (-0,59; - 0,18)	
Drittlinie	21	1,14 (0,36)	0,17 (0,08)	17	1,35 (0,49)	0,06 (0,08)	0,11 (-0,12; 0,34) 0,367	0,30 (-0,34; 0,94)	
Andere	1	2,00 (N.A.)	0,56 (0,32)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Therapielinie II									0,008**
Zweitlinie	177	1,34 (0,48)	0,01 (0,03)	189	1,41 (0,52)	0,19 (0,03)	-0,18 (-0,28; - 0,09) <0,001	-0,39 (-0,59; - 0,18)	
Drittlinie / andere	22	1,18 (0,39)	0,19 (0,08)	17	1,35 (0,49)	0,06 (0,08)	0,13 (-0,10; 0,36) 0,264	0,35 (-0,29; 0,99)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %									0,432
Positiv	86	1,33 (0,47)	0,10 (0,12)	87	1,44 (0,52)	0,27 (0,12)	-0,17 (-0,30; - 0,05) 0,005	-0,40 (-0,70; - 0,10)	
Negativ	67	1,34 (0,48)	0,26 (0,11)	71	1,37 (0,51)	0,38 (0,12)	-0,11 (-0,25; 0,03) 0,113	-0,26 (-0,60; 0,07)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %									0,601
Positiv	70	1,33 (0,47)	0,10 (0,12)	57	1,51 (0,54)	0,26 (0,12)	-0,16 (-0,30; - 0,02) 0,021	-0,40 (-0,75; - 0,04)	
Negativ	83	1,34 (0,48)	0,24 (0,11)	101	1,35 (0,50)	0,36 (0,12)	-0,12 (-0,25; 0,01) 0,060	-0,27 (-0,56; 0,02)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %									0,396

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Positiv	62	1,32 (0,47)	0,10 (0,12)	51	1,55 (0,54)	0,29 (0,12)	-0,19 (-0,33; - 0,04) 0,012	-0,48 (-0,86; - 0,11)	
Negativ	91	1,34 (0,48)	0,23 (0,11)	107	1,34 (0,49)	0,35 (0,12)	-0,12 (-0,24; 0,01) 0,063	-0,27 (-0,55; 0,01)	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel									0,238
Paclitaxel	61	1,33 (0,47)	0,23 (0,11)	61	1,46 (0,56)	0,32 (0,12)	-0,09 (-0,23; 0,04) 0,183	-0,24 (-0,59; 0,12)	
Andere	138	1,33 (0,47)	0,19 (0,11)	145	1,38 (0,50)	0,37 (0,12)	-0,18 (-0,29; - 0,08) <0,001	-0,40 (-0,63; - 0,16)	

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ZNS = Zentrales Nervensystem.

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5DZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach Region I, Ethnie II, EGFR-Mutationsstatus I, EGFR-Mutationsstatus II, Therapielinie I und Therapielinie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Region I, Ethnie II, EGFR-Mutationsstatus I, EGFR-Mutationsstatus II, Therapielinie I und Therapielinie II ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch waren die Patientenzahlen in den Subgruppen andere (Subgruppenmerkmal: Ethnie II), positiv (Subgruppenmerkmale: EGFR-Mutationsstatus I und II), Drittlinie (Subgruppenmerkmal: Therapielinie I) und Drittlinie / andere (Subgruppenmerkmal: Therapielinie II) klein und der Effekt erwies sich als statistisch nicht signifikant. Daher ist von zufälligen Ergebnissen auszugehen. Für das Subgruppenmerkmal Region I erwies sich der Effekt für die Subgruppe Rest der Welt als statistisch nicht signifikant, wogegen sich für die Subgruppen USA/Kanada und Europa statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab analog zur Gesamtpopulation ergaben. Die mittlere Differenz ist für die Subgruppe andere (Subgruppenmerkmal: Therapielinie I) aufgrund von 0 Patienten unter Docetaxel nicht sinnvoll schätzbar.

Für die Subgruppenanalysen nach Region II, Altersgruppe II, Altersgruppe III, Altersgruppe IV, Ethnie I, ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II, ALK-Translokationsstatus I, MET-Rezeptorstatus I, Raucher, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II, vorherige neoadjuvante Therapie und vorherige adjuvante Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Region II, ECOG Performance Status I und ECOG Performance Status II ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenmerkmale Raucher, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe II, Altersgruppe III, Altersgruppe IV, vorherige neoadjuvante Therapie und vorherige adjuvante Therapie ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch waren die Patientenzahlen in den Subgruppen ≥ 75 Jahre (Subgruppenmerkmal: Altersgruppe II), ≥ 75 Jahre (Subgruppenmerkmal: Altersgruppe III), $\geq 75 - < 85$ Jahre (Subgruppenmerkmal: Altersgruppe IV), ja (Subgruppenmerkmal: vorherige neoadjuvante Therapie) und ja (Subgruppenmerkmal: vorherige adjuvante Therapie) klein und der Effekt erwies sich als statistisch nicht signifikant. Daher ist von zufälligen Ergebnissen auszugehen. Die mittlere Differenz ist für die Subgruppe ≥ 85 Jahre (Subgruppenmerkmal: Altersgruppe IV) aufgrund von 0 Patienten unter Nivolumab nicht sinnvoll schätzbar.

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie I ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch waren die Patientenzahlen in der Subgruppe asiatisch klein und der Effekt erwies sich als statistisch nicht signifikant. Daher ist von zufälligen Ergebnissen auszugehen. Die Punktschätzer der Subgruppen weiß, afroamerikanisch und andere zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahlen in den Subgruppen afroamerikanisch und andere waren klein.

Für die Subgruppenmerkmale ALK-Translokationsstatus I und MET-Rezeptorstatus I zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahlen in den Subgruppen positiv (Subgruppenmerkmal: ALK-Translokationsstatus I) und negativ (Subgruppenmerkmal: MET-Rezeptorstatus I) waren klein. Die mittlere Differenz ist für die Subgruppe positiv (Subgruppenmerkmal: MET-Rezeptorstatus I) aufgrund von 0 Patienten unter Nivolumab nicht sinnvoll schätzbar.

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

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

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM)

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	198	1,10 (0,30)	0,03 (0,08)	206	1,12 (0,36)	0,07 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,04) 0,348	-0,08 (-0,28; 0,11)	
Region I									0,913
USA/Kanada	75	1,09 (0,29)	0,02 (0,08)	74	1,14 (0,42)	0,05 (0,08)	-0,02 (-0,12; 0,07) 0,607	-0,07 (-0,39; 0,25)	
Europa	82	1,11 (0,31)	0,05 (0,08)	92	1,13 (0,34)	0,08 (0,08)	-0,03 (-0,12; 0,06) 0,513	-0,10 (-0,40; 0,20)	
Rest der Welt	41	1,07 (0,26)	-0,03 (0,09)	40	1,08 (0,27)	0,02 (0,09)	-0,05 (-0,17; 0,06) 0,371	-0,19 (-0,62; 0,25)	
Region II									0,931
Europa	82	1,11 (0,31)	0,05 (0,08)	92	1,13 (0,34)	0,08 (0,08)	-0,03 (-0,12; 0,06) 0,528	-0,10 (-0,40; 0,20)	
Nicht-Europa	116	1,09 (0,28)	0,01 (0,08)	114	1,11 (0,37)	0,04 (0,08)	-0,03 (-0,11; 0,05) 0,426	-0,10 (-0,36; 0,16)	
Altersgruppe I									0,440
< 65 Jahre	119	1,08 (0,28)	0,04 (0,08)	107	1,15 (0,38)	0,05 (0,08)	-0,02 (-0,10; 0,07) 0,716	-0,06 (-0,32; 0,20)	
≥ 65 Jahre	79	1,11 (0,32)	0,03 (0,08)	99	1,09 (0,32)	0,08 (0,08)	-0,05 (-0,14; 0,04) 0,238	-0,16 (-0,46; 0,13)	
Altersgruppe II									0,823
< 75 Jahre	181	1,09 (0,29)	0,03 (0,08)	190	1,12 (0,36)	0,06 (0,08)	-0,03 (-0,11; 0,04) 0,343	-0,08 (-0,28; 0,12)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,12 (0,33)	0,14 (0,10)	16	1,13 (0,34)	0,16 (0,10)	-0,01 (-0,19; 0,16) 0,867	-0,04 (-0,72; 0,64)	
Altersgruppe III									0,570
< 65 Jahre	119	1,08 (0,28)	0,05 (0,08)	107	1,15 (0,38)	0,06 (0,08)	-0,01 (-0,10; 0,07) 0,737	-0,03 (-0,29; 0,23)	
≥ 65 - < 75 Jahre	62	1,11 (0,32)	0,01 (0,08)	83	1,08 (0,32)	0,08 (0,08)	-0,07 (-0,16; 0,03) 0,159	-0,24 (-0,57; 0,09)	
≥ 75 Jahre	17	1,12 (0,33)	0,15 (0,10)	16	1,13 (0,34)	0,16 (0,10)	-0,01 (-0,19; 0,16) 0,869	-0,04 (-0,72; 0,64)	
Altersgruppe IV									0,488
< 65 Jahre	119	1,08 (0,28)	0,05 (0,08)	107	1,15 (0,38)	0,06 (0,08)	-0,01 (-0,09; 0,07) 0,794	-0,03 (-0,29; 0,23)	
≥ 65 - < 75 Jahre	62	1,11 (0,32)	0,01 (0,08)	83	1,08 (0,32)	0,08 (0,08)	-0,06 (-0,16; 0,03) 0,176	-0,21 (-0,54; 0,12)	
≥ 75 - < 85 Jahre	17	1,12 (0,33)	0,15 (0,10)	15	1,13 (0,35)	0,13 (0,10)	0,02 (-0,15; 0,19) 0,822	0,08 (-0,61; 0,77)	
≥ 85 Jahre	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	1,00 (N.A.)	1,00 (0,32)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Geschlecht									0,779
Männlich	103	1,16 (0,36)	0,03 (0,08)	119	1,13 (0,38)	0,06 (0,08)	-0,03 (-0,11; 0,05) 0,509	-0,10 (-0,36; 0,17)	
Weiblich	95	1,03 (0,18)	0,03 (0,08)	87	1,11 (0,32)	0,08 (0,08)	-0,04 (-0,13; 0,05) 0,354	-0,13 (-0,42; 0,16)	
Ethnie I									0,877

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Weiß	178	1,09 (0,29)	0,03 (0,08)	187	1,11 (0,34)	0,07 (0,08)	-0,04 (-0,11; 0,03) 0,279	-0,12 (-0,32; 0,09)	
afroamerikanisch	5	1,00 (0,00)	0,07 (0,14)	7	1,14 (0,38)	0,01 (0,13)	0,06 (-0,23; 0,36) 0,673	0,22 (-0,94; 1,37)	
Asiatisch	7	1,14 (0,38)	0,01 (0,12)	7	1,29 (0,49)	0,04 (0,12)	-0,03 (-0,29; 0,23) 0,807	-0,11 (-1,16; 0,94)	
Andere	8	1,25 (0,46)	0,12 (0,12)	5	1,40 (0,55)	0,09 (0,13)	0,03 (-0,25; 0,31) 0,842	0,11 (-1,01; 1,23)	
Ethnie II									0,433
Weiß	178	1,09 (0,29)	0,03 (0,08)	187	1,11 (0,34)	0,07 (0,08)	-0,04 (-0,11; 0,03) 0,274	-0,12 (-0,32; 0,09)	
Andere	20	1,15 (0,37)	0,07 (0,09)	19	1,26 (0,45)	0,04 (0,10)	0,02 (-0,14; 0,19) 0,766	0,07 (-0,55; 0,70)	
ECOG Performance Status I									0,551
0	64	1,02 (0,13)	-0,02 (0,08)	73	1,04 (0,20)	0,03 (0,08)	-0,05 (-0,15; 0,04) 0,267	-0,18 (-0,51; 0,16)	
1	134	1,13 (0,34)	0,05 (0,08)	133	1,17 (0,41)	0,08 (0,08)	-0,02 (-0,10; 0,06) 0,557	-0,06 (-0,30; 0,18)	
ECOG Performance Status II									0,551
0	64	1,02 (0,13)	-0,02 (0,08)	73	1,04 (0,20)	0,03 (0,08)	-0,05 (-0,15; 0,04) 0,267	-0,18 (-0,51; 0,16)	
≥ 1	134	1,13 (0,34)	0,05 (0,08)	133	1,17 (0,41)	0,08 (0,08)	-0,02 (-0,10; 0,06) 0,557	-0,06 (-0,30; 0,18)	
Krankheitsstadium									0,621

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IIIB	14	1,21 (0,43)	-0,06 (0,10)	15	1,07 (0,26)	0,02 (0,10)	-0,07 (-0,25; 0,10) 0,416	-0,28 (-1,02; 0,45)	
IV	184	1,09 (0,28)	0,04 (0,08)	191	1,13 (0,36)	0,07 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,04) 0,433	-0,09 (-0,29; 0,12)	
EGFR-Mutationsstatus I									0,127*
Positiv	30	1,03 (0,18)	0,10 (0,09)	29	1,07 (0,26)	0,05 (0,09)	0,05 (-0,09; 0,18) 0,491	0,19 (-0,32; 0,70)	
nicht nachgewiesen	106	1,08 (0,28)	0,03 (0,08)	116	1,15 (0,38)	0,05 (0,08)	-0,02 (-0,10; 0,06) 0,671	-0,07 (-0,33; 0,20)	
Unbekannt	62	1,15 (0,36)	-0,01 (0,08)	61	1,10 (0,35)	0,09 (0,08)	-0,10 (-0,20; 0,00) 0,052	-0,35 (-0,71; 0,00)	
EGFR-Mutationsstatus II									0,169*
Positiv	30	1,03 (0,18)	0,10 (0,09)	29	1,07 (0,26)	0,06 (0,09)	0,05 (-0,09; 0,18) 0,494	0,19 (-0,32; 0,70)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	168	1,11 (0,31)	0,02 (0,08)	177	1,13 (0,37)	0,07 (0,08)	-0,05 (-0,12; 0,03) 0,207	-0,14 (-0,35; 0,07)	
ALK-Translokationsstatus I									0,438
Positiv	9	1,00 (0,00)	0,11 (0,11)	6	1,00 (0,00)	0,00 (0,13)	0,11 (-0,14; 0,37) 0,385	0,42 (-0,62; 1,46)	
nicht nachgewiesen	78	1,09 (0,29)	0,03 (0,08)	91	1,12 (0,36)	0,05 (0,08)	-0,03 (-0,12; 0,07) 0,578	-0,10 (-0,40; 0,21)	
Unbekannt	111	1,11 (0,31)	0,03 (0,08)	109	1,13 (0,36)	0,08 (0,08)	-0,05 (-0,13; 0,03) 0,227	-0,16 (-0,43; 0,10)	
ALK-Translokationsstatus II									0,240

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Positiv	9	1,00 (0,00)	0,11 (0,11)	6	1,00 (0,00)	0,00 (0,13)	0,11 (-0,14; 0,37) 0,388	0,42 (-0,62; 1,46)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	189	1,10 (0,30)	0,03 (0,08)	200	1,13 (0,36)	0,07 (0,08)	-0,04 (-0,11; 0,03) 0,276	-0,11 (-0,31; 0,09)	
K-RAS-Mutationsstatus I									0,715
Positiv	20	1,05 (0,22)	-0,01 (0,10)	23	1,17 (0,39)	0,06 (0,09)	-0,07 (-0,23; 0,09) 0,388	-0,26 (-0,86; 0,34)	
nicht nachgewiesen	33	1,09 (0,29)	0,06 (0,09)	40	1,08 (0,27)	0,06 (0,09)	0,00 (-0,12; 0,13) 0,949	0,00 (-0,46; 0,46)	
Unbekannt	145	1,10 (0,31)	0,03 (0,08)	143	1,13 (0,37)	0,07 (0,08)	-0,04 (-0,11; 0,04) 0,332	-0,12 (-0,35; 0,11)	
K-RAS-Mutationsstatus II									0,613
Positiv	20	1,05 (0,22)	-0,02 (0,10)	23	1,17 (0,39)	0,06 (0,09)	-0,07 (-0,23; 0,09) 0,385	-0,26 (-0,86; 0,34)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	178	1,10 (0,30)	0,04 (0,08)	183	1,11 (0,35)	0,07 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,04) 0,414	-0,09 (-0,29; 0,12)	
MET-Rezeptorstatus I									0,911
Positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	1,00 (0,00)	0,43 (0,19)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
nicht nachgewiesen	4	1,00 (0,00)	-0,07 (0,15)	2	1,00 (0,00)	-0,01 (0,19)	-0,05 (-0,49; 0,38) 0,805	-0,16 (-1,86; 1,54)	
Unbekannt	194	1,10 (0,30)	0,03 (0,08)	202	1,12 (0,36)	0,06 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,04) 0,407	-0,08 (0,28; 0,11)	
MET-Rezeptorstatus II									N.A.
Positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	1,00 (0,00)	0,43 (0,19)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nicht nachgewiesen/ unbekannt	198	1,10 (0,30)	0,03 (0,08)	204	1,12 (0,36)	0,06 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,04) 0,390	-0,08 (0,28; 0,11)	
Zelltyp NSCLC									0,306
Adenokarzinom	182	1,08 (0,27)	0,04 (0,08)	197	1,13 (0,36)	0,06 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,05) 0,487	-0,08 (0,28; 0,12)	
Andere	16	1,31 (0,48)	-0,06 (0,10)	9	1,00 (0,00)	0,08 (0,12)	-0,14 (-0,35; 0,08) 0,210	-0,51 (-1,34; 0,31)	
Raucher									0,910
Ja	159	1,10 (0,30)	0,03 (0,08)	162	1,12 (0,36)	0,06 (0,08)	-0,03 (-0,11; 0,04) 0,406	-0,09 (-0,31; 0,13)	
Andere	39	1,08 (0,27)	0,04 (0,09)	44	1,14 (0,35)	0,08 (0,09)	-0,04 (-0,16; 0,08) 0,522	-0,14 (-0,57; 0,29)	
ZNS-Metastasen									0,889
Ja	24	1,08 (0,28)	0,03 (0,09)	26	1,23 (0,51)	0,08 (0,09)	-0,04 (-0,19; 0,10) 0,569	-0,15 (-0,71; 0,40)	
Nein	174	1,10 (0,30)	0,03 (0,08)	180	1,11 (0,33)	0,07 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,04) 0,381	-0,09 (-0,30; 0,12)	
Dauer von der Diagnose bis zu Randomisierung									0,351
< 1 Jahr	112	1,12 (0,32)	0,08 (0,08)	121	1,15 (0,40)	0,10 (0,08)	-0,01 (-0,10; 0,07) 0,757	-0,03 (-0,29; 0,23)	
Andere	86	1,07 (0,26)	0,02 (0,08)	85	1,08 (0,28)	0,07 (0,08)	-0,06 (-0,15; 0,03) 0,192	-0,20 (-0,50; 0,10)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I									0,669

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 3 Monate	115	1,11 (0,32)	0,04 (0,08)	123	1,14 (0,37)	0,08 (0,08)	-0,04 (-0,13; 0,04) 0,289	-0,12 (-0,37; 0,14)	
3 - 6 Monate	45	1,09 (0,29)	0,07 (0,09)	45	1,11 (0,32)	0,07 (0,09)	0,00 (-0,11; 0,11) 0,932	0,00 (-0,41; 0,41)	
> 6 Monate	38	1,05 (0,23)	0,02 (0,08)	38	1,08 (0,36)	0,07 (0,09)	-0,05 (-0,17; 0,07) 0,410	-0,19 (-0,64; 0,27)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II									0,615
< 3 Monate	115	1,11 (0,32)	0,03 (0,08)	123	1,14 (0,37)	0,07 (0,08)	-0,04 (-0,13; 0,04) 0,290	-0,12 (-0,37; 0,14)	
≥ 3 Monate	83	1,07 (0,26)	0,04 (0,08)	83	1,10 (0,34)	0,06 (0,08)	-0,02 (-0,11; 0,07) 0,655	-0,07 (-0,37; 0,24)	
Vorherige neoadjuvante Therapie									0,345
Ja	8	1,25 (0,46)	0,04 (0,10)	8	1,25 (0,46)	-0,04 (0,13)	0,09 (-0,17; 0,34) 0,511	0,33 (-0,66; 1,31)	
Nein	190	1,09 (0,29)	0,03 (0,08)	198	1,12 (0,35)	0,06 (0,08)	-0,04 (-0,11; 0,03) 0,304	-0,11 (-0,31; 0,09)	
Vorherige adjuvante Therapie									0,575
Ja	14	1,14 (0,36)	-0,03 (0,10)	15	1,07 (0,26)	0,06 (0,10)	-0,08 (-0,27; 0,11) 0,387	-0,30 (-1,03; 0,43)	
Nein	184	1,09 (0,29)	0,04 (0,08)	191	1,13 (0,36)	0,06 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,04) 0,421	-0,09 (-0,29; 0,12)	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)									0,126*
Ja	87	1,07 (0,25)	0,06 (0,08)	82	1,07 (0,26)	0,05 (0,08)	0,01 (-0,08; 0,10) 0,822	0,03 (-0,27; 0,34)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Nein	111	1,12 (0,32)	0,03 (0,08)	124	1,15 (0,40)	0,09 (0,08)	-0,06 (-0,15; 0,02) 0,117	-0,18 (-0,44; 0,08)	
Therapielinie I									0,802
Zweitlinie	176	1,10 (0,30)	0,06 (0,03)	189	1,12 (0,35)	0,10 (0,03)	-0,04 (-0,11; 0,04) 0,333	-0,11 (-0,31; 0,10)	
Drittlinie	21	1,05 (0,22)	0,06 (0,06)	17	1,18 (0,39)	0,08 (0,06)	-0,01 (-0,18; 0,15) 0,858	-0,04 (-0,68; 0,60)	
Andere	1	1,00 (N.A.)	-0,02 (0,22)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Therapielinie II									0,845
Zweitlinie	176	1,10 (0,30)	0,06 (0,03)	189	1,12 (0,35)	0,10 (0,03)	-0,04 (-0,11; 0,04) 0,332	-0,11 (-0,31; 0,10)	
Drittlinie / andere	22	1,05 (0,21)	0,06 (0,06)	17	1,18 (0,39)	0,08 (0,06)	-0,02 (-0,18; 0,14) 0,810	-0,08 (-0,71; 0,56)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %									0,365
Positiv	86	1,09 (0,29)	-0,01 (0,09)	87	1,14 (0,41)	0,07 (0,09)	-0,08 (-0,17; 0,02) 0,100	-0,25 (-0,55; 0,05)	
Negativ	67	1,09 (0,29)	0,06 (0,08)	71	1,08 (0,28)	0,08 (0,09)	-0,03 (-0,13; 0,08) 0,616	-0,09 (-0,43; 0,24)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %									0,253
Positiv	70	1,10 (0,30)	-0,01 (0,09)	57	1,18 (0,47)	0,08 (0,09)	-0,09 (-0,20; 0,01) 0,079	-0,30 (-0,65; 0,05)	
Negativ	83	1,08 (0,28)	0,05 (0,08)	101	1,08 (0,27)	0,08 (0,09)	-0,03 (-0,12; 0,07) 0,583	-0,09 (-0,38; 0,20)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %									0,217

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Positiv	62	1,08 (0,27)	-0,00 (0,09)	51	1,20 (0,49)	0,10 (0,09)	-0,10 (-0,21; 0,01) 0,064	-0,33 (-0,71; 0,04)	
Negativ	91	1,10 (0,30)	0,04 (0,08)	107	1,07 (0,26)	0,07 (0,09)	-0,03 (-0,12; 0,06) 0,534	-0,09 (-0,37; 0,19)	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel									0,239
Paclitaxel	60	1,10 (0,30)	-0,00 (0,08)	61	1,15 (0,40)	0,08 (0,08)	-0,08 (-0,18; 0,02) 0,132	-0,28 (-0,64; 0,07)	
Andere	138	1,09 (0,29)	0,07 (0,08)	145	1,11 (0,34)	0,09 (0,08)	-0,02 (-0,09; 0,06) 0,698	-0,06 (-0,30; 0,17)	

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ZNS = Zentrales Nervensystem.

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5DZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach EGFR-Mutationsstatus I, EGFR-Mutationsstatus II und vorherige Erhaltungstherapie (CRF) ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale EGFR-Mutationsstatus I, EGFR-Mutationsstatus II und vorherige Erhaltungstherapie (CRF) ergaben sich für die Subgruppen statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

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

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

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM)

EQ-5D alltägliche Tätigkeiten Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	198	1,51 (0,55)	0,15 (0,13)	206	1,55 (0,60)	0,36 (0,13)	-0,21 (-0,31; -0,11) <0,001	-0,41 (-0,61; -0,21)	
Region I									0,174*
USA/Kanada	75	1,49 (0,53)	0,14 (0,13)	74	1,59 (0,59)	0,42 (0,13)	-0,28 (-0,43; -0,13) <0,001	-0,60 (-0,92; -0,27)	
Europa	82	1,52 (0,59)	0,13 (0,13)	92	1,51 (0,60)	0,36 (0,13)	-0,23 (-0,37; -0,09) 0,001	-0,49 (-0,79; -0,18)	
Rest der Welt	41	1,51 (0,51)	0,23 (0,14)	40	1,55 (0,64)	0,31 (0,14)	-0,07 (-0,26; 0,11) 0,423	-0,16 (-0,60; 0,27)	
Region II									0,770
Europa	82	1,52 (0,59)	0,13 (0,13)	92	1,51 (0,60)	0,36 (0,13)	-0,22 (-0,36; -0,09) 0,001	-0,48 (-0,78; -0,18)	
Nicht-Europa	116	1,50 (0,52)	0,18 (0,13)	114	1,58 (0,61)	0,38 (0,13)	-0,20 (-0,32; -0,08) 0,001	-0,43 (-0,69; -0,17)	
Altersgruppe I									0,227
< 65 Jahre	119	1,53 (0,55)	0,18 (0,13)	107	1,60 (0,60)	0,34 (0,13)	-0,17 (-0,29; -0,04) 0,009	-0,35 (-0,62; -0,09)	
≥ 65 Jahre	79	1,48 (0,55)	0,13 (0,13)	99	1,49 (0,61)	0,39 (0,13)	-0,26 (-0,40; -0,13) <0,001	-0,57 (-0,87; -0,27)	
Altersgruppe II									0,996
< 75 Jahre	181	1,50 (0,54)	0,15 (0,13)	190	1,55 (0,60)	0,36 (0,13)	-0,21 (-0,31; -0,10) <0,001	-0,41 (-0,61; -0,20)	

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

EQ-5D alltägliche Tätigkeiten Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,65 (0,61)	0,17 (0,16)	16	1,56 (0,63)	0,38 (0,16)	-0,21 (-0,50; 0,08) 0,149	-0,48 (-1,17; 0,21)	
Altersgruppe III									0,436
< 65 Jahre	119	1,53 (0,55)	0,18 (0,13)	107	1,60 (0,60)	0,35 (0,13)	-0,17 (-0,29; -0,04) 0,009	-0,35 (-0,62; -0,09)	
≥ 65 - < 75 Jahre	62	1,44 (0,53)	0,12 (0,13)	83	1,48 (0,61)	0,40 (0,13)	-0,28 (-0,43; -0,13) <0,001	0,61 (-0,95; -0,27)	
≥ 75 Jahre	17	1,65 (0,61)	0,18 (0,16)	16	1,56 (0,63)	0,39 (0,16)	-0,21 (-0,50; 0,08) 0,149	-0,48 (-1,17; 0,21)	
Altersgruppe IV									0,437
< 65 Jahre	119	1,53 (0,55)	0,18 (0,13)	107	1,60 (0,60)	0,35 (0,13)	-0,17 (-0,29; -0,04) 0,010	-0,35 (-0,62; -0,09)	
≥ 65 - < 75 Jahre	62	1,44 (0,53)	0,12 (0,13)	83	1,48 (0,61)	0,40 (0,13)	-0,28 (-0,42; -0,13) <0,001	-0,63 (-0,97; -0,30)	
≥ 75 - < 85 Jahre	17	1,65 (0,61)	0,18 (0,16)	15	1,53 (0,64)	0,38 (0,16)	-0,20 (-0,49; 0,09) 0,167	-0,47 (-1,17; 0,24)	
≥ 85 Jahre	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	2,00 (N.A.)	0,53 (0,51)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Geschlecht									0,761
Männlich	103	1,55 (0,56)	0,15 (0,13)	119	1,51 (0,61)	0,35 (0,13)	-0,20 (-0,32; -0,07) 0,002	-0,42 (-0,69; -0,15)	
Weiblich	95	1,46 (0,54)	0,15 (0,13)	87	1,60 (0,60)	0,37 (0,13)	-0,22 (-0,36; -0,09) 0,001	-0,47 (-0,77; -0,18)	
Ethnie I									0,175*

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

EQ-5D alltägliche Tätigkeiten Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Weiß	178	1,51 (0,55)	0,15 (0,12)	187	1,54 (0,59)	0,37 (0,13)	-0,22 (-0,32; -0,11) <0,001	-0,43 (-0,64; -0,22)	
afroamerikanisch	5	1,40 (0,55)	0,25 (0,22)	7	1,43 (0,53)	0,48 (0,20)	-0,23 (-0,71; 0,24) 0,336	-0,51 (-1,68; 0,65)	
Asiatisch	7	1,57 (0,53)	-0,17 (0,19)	7	1,43 (0,79)	0,31 (0,19)	-0,47 (-0,89; -0,06) 0,025	-1,11 (-2,24; 0,01)	
Andere	8	1,63 (0,52)	0,67 (0,19)	5	2,20 (0,84)	0,47 (0,21)	0,20 (-0,24; 0,64) 0,375	0,47 (-0,66; 1,60)	
Ethnie II									0,615
Weiß	178	1,51 (0,55)	0,14 (0,13)	187	1,54 (0,59)	0,36 (0,13)	-0,22 (-0,32; -0,11) <0,001	-0,43 (-0,64; -0,22)	
Andere	20	1,55 (0,51)	0,26 (0,15)	19	1,63 (0,76)	0,40 (0,16)	-0,15 (-0,41; 0,11) 0,262	-0,35 (-0,99; 0,28)	
ECOG Performance Status I									0,404
0	64	1,31 (0,50)	0,01 (0,13)	73	1,44 (0,53)	0,27 (0,13)	-0,26 (-0,40; -0,11) <0,001	0,60 (-0,94; -0,26)	
1	134	1,60 (0,55)	0,21 (0,13)	133	1,61 (0,64)	0,39 (0,13)	-0,19 (-0,30; -0,07) 0,002	-0,40 (-0,64; -0,15)	
ECOG Performance Status II									0,404
0	64	1,31 (0,50)	0,01 (0,13)	73	1,44 (0,53)	0,27 (0,13)	-0,26 (-0,40; -0,11) <0,001	0,60 (-0,94; -0,26)	
≥ 1	134	1,60 (0,55)	0,21 (0,13)	133	1,61 (0,64)	0,39 (0,13)	-0,19 (-0,30; -0,07) 0,002	-0,40 (-0,64; -0,15)	
Krankheitsstadium									0,563

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

EQ-5D alltägliche Tätigkeiten Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IIIB	14	1,50 (0,52)	0,15 (0,16)	15	1,47 (0,64)	0,28 (0,16)	-0,13 (-0,42; 0,16) 0,379	-0,32 (-1,05; 0,42)	
IV	184	1,51 (0,55)	0,15 (0,13)	191	1,55 (0,60)	0,37 (0,13)	-0,22 (-0,32; -0,11) <0,001	-0,42 (-0,63; -0,22)	
EGFR-Mutationsstatus I									0,630
Positiv	30	1,47 (0,63)	0,19 (0,14)	29	1,69 (0,71)	0,32 (0,15)	-0,13 (-0,35; 0,09) 0,239	-0,30 (-0,81; 0,22)	
nicht nachgewiesen	106	1,47 (0,54)	0,15 (0,13)	116	1,53 (0,60)	0,35 (0,13)	-0,21 (-0,33; -0,08) 0,001	-0,44 (-0,71; -0,17)	
Unbekannt	62	1,60 (0,53)	0,16 (0,14)	61	1,51 (0,57)	0,41 (0,14)	-0,25 (-0,41; -0,10) 0,002	-0,57 (-0,93; -0,21)	
EGFR-Mutationsstatus II									0,426
Positiv	30	1,47 (0,63)	0,19 (0,14)	29	1,69 (0,71)	0,32 (0,15)	-0,13 (-0,35; 0,09) 0,238	-0,30 (-0,81; 0,22)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	168	1,52 (0,54)	0,14 (0,13)	177	1,53 (0,58)	0,37 (0,13)	-0,22 (-0,33; -0,11) <0,001	-0,42 (-0,63; -0,21)	
ALK-Translokationsstatus I									0,374
Positiv	9	1,11 (0,33)	0,24 (0,18)	6	1,33 (0,52)	0,65 (0,21)	-0,41 (-0,83; 0,00) 0,052	-0,96 (-2,05; 0,13)	
nicht nachgewiesen	78	1,50 (0,55)	0,17 (0,13)	91	1,62 (0,61)	0,33 (0,13)	-0,16 (-0,30; -0,02) 0,027	-0,34 (-0,65; -0,04)	
Unbekannt	111	1,55 (0,55)	0,08 (0,13)	109	1,50 (0,60)	0,32 (0,13)	-0,24 (-0,37; -0,12) <0,001	-0,51 (-0,77; -0,24)	
ALK-Translokationsstatus II									0,335

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

EQ-5D alltägliche Tätigkeiten Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Positiv	9	1,11 (0,33)	0,26 (0,18)	6	1,33 (0,52)	0,67 (0,21)	-0,41 (-0,83; 0,00) 0,052	-0,96 (-2,05; 0,13)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	189	1,53 (0,55)	0,14 (0,13)	200	1,56 (0,61)	0,35 (0,13)	-0,21 (-0,31; -0,10) <0,001	-0,40 (-0,60; -0,20)	
K-RAS-Mutationsstatus I									0,678
Positiv	20	1,40 (0,50)	0,16 (0,16)	23	1,61 (0,58)	0,37 (0,15)	-0,20 (-0,46; 0,05) 0,121	-0,46 (-1,07; 0,15)	
nicht nachgewiesen	33	1,52 (0,67)	0,26 (0,14)	40	1,58 (0,59)	0,39 (0,14)	-0,13 (-0,33; 0,07) 0,207	-0,30 (-0,76; 0,17)	
Unbekannt	145	1,52 (0,53)	0,13 (0,13)	143	1,53 (0,61)	0,36 (0,13)	-0,22 (-0,34; -0,11) <0,001	-0,44 (-0,67; -0,21)	
K-RAS-Mutationsstatus II									0,985
Positiv	20	1,40 (0,50)	0,16 (0,16)	23	1,61 (0,58)	0,37 (0,15)	-0,21 (-0,47; 0,05) 0,116	-0,48 (-1,08; 0,13)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	178	1,52 (0,55)	0,15 (0,13)	183	1,54 (0,61)	0,36 (0,13)	-0,21 (-0,32; -0,10) <0,001	-0,39 (-0,60; -0,18)	
MET-Rezeptorstatus I									0,922
Positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	2,00 (0,00)	0,64 (0,32)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
nicht nachgewiesen	4	2,00 (0,82)	0,14 (0,25)	2	2,00 (0,00)	0,32 (0,32)	-0,17 (-0,89; 0,55) 0,639	-0,32 (-2,03; 1,39)	
Unbekannt	194	1,50 (0,54)	0,15 (0,13)	202	1,54 (0,61)	0,36 (0,13)	-0,21 (-0,31; -0,10) <0,001	-0,39 (-0,59; -0,19)	
MET-Rezeptorstatus II									N.A.
Positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	2,00 (0,00)	0,64 (0,32)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

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

EQ-5D alltägliche Tätigkeiten Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nicht nachgewiesen/unbekannt	198	1,51 (0,55)	0,15 (0,13)	204	1,54 (0,61)	0,36 (0,13)	-0,21 (-0,31; -0,10) <0,001	-0,39 (-0,59; -0,19)	
Zelltyp NSCLC									0,255
Adenokarzinom	182	1,51 (0,55)	0,15 (0,13)	197	1,55 (0,61)	0,36 (0,13)	-0,22 (-0,32; -0,11) <0,001	-0,42 (-0,63; -0,22)	
Andere	16	1,56 (0,51)	0,13 (0,16)	9	1,56 (0,53)	0,15 (0,19)	-0,01 (-0,36; 0,33) 0,941	-0,02 (-0,84; 0,79)	
Raucher									0,788
Ja	159	1,52 (0,55)	0,14 (0,13)	162	1,50 (0,59)	0,34 (0,13)	-0,20 (-0,31; -0,09) <0,001	-0,40 (-0,62; -0,18)	
Andere	39	1,46 (0,55)	0,21 (0,14)	44	1,73 (0,62)	0,44 (0,14)	-0,23 (-0,42; -0,04) 0,018	-0,52 (-0,96; -0,08)	
ZNS-Metastasen									0,591
Ja	24	1,50 (0,59)	0,31 (0,15)	26	1,54 (0,58)	0,46 (0,15)	-0,15 (-0,39; 0,09) 0,213	-0,34 (-0,90; 0,22)	
Nein	174	1,51 (0,55)	0,14 (0,13)	180	1,55 (0,61)	0,35 (0,13)	-0,22 (-0,32; -0,11) <0,001	-0,44 (-0,65; -0,22)	
Dauer von der Diagnose bis zu Randomisierung									0,675
< 1 Jahr	112	1,61 (0,58)	0,24 (0,13)	121	1,55 (0,60)	0,46 (0,13)	-0,22 (-0,35; -0,10) <0,001	-0,45 (-0,71; -0,19)	
Andere	86	1,38 (0,49)	0,13 (0,13)	85	1,54 (0,61)	0,32 (0,13)	-0,19 (-0,33; -0,06) 0,006	-0,42 (-0,72; -0,12)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I									0,718

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

EQ-5D alltägliche Tätigkeiten Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 3 Monate	115	1,55 (0,52)	0,21 (0,13)	123	1,54 (0,59)	0,41 (0,13)	-0,20 (-0,33; -0,08) 0,002	-0,41 (-0,66; -0,15)	
3 - 6 Monate	45	1,56 (0,66)	0,18 (0,14)	45	1,53 (0,66)	0,35 (0,14)	-0,18 (-0,35; -0,00) 0,048	-0,42 (-0,84; 0,00)	
> 6 Monate	38	1,34 (0,48)	0,09 (0,13)	38	1,61 (0,59)	0,36 (0,14)	-0,27 (-0,46; -0,08) 0,005	-0,63 (-1,09; -0,17)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II									0,831
< 3 Monate	115	1,55 (0,52)	0,19 (0,13)	123	1,54 (0,59)	0,39 (0,13)	-0,20 (-0,33; -0,08) 0,002	-0,41 (-0,66; -0,15)	
≥ 3 Monate	83	1,46 (0,59)	0,12 (0,13)	83	1,57 (0,63)	0,34 (0,13)	-0,22 (-0,35; -0,08) 0,002	-0,49 (-0,80; -0,18)	
Vorherige neoadjuvante Therapie									0,767
Ja	8	1,63 (0,52)	0,09 (0,16)	8	1,75 (0,71)	0,24 (0,20)	-0,15 (-0,57; 0,27) 0,492	-0,33 (-1,32; 0,66)	
Nein	190	1,51 (0,55)	0,18 (0,14)	198	1,54 (0,60)	0,39 (0,14)	-0,21 (-0,31; -0,11) <0,001	-0,42 (-0,62; -0,22)	
Vorherige adjuvante Therapie									0,650
Ja	14	1,57 (0,51)	0,11 (0,17)	15	1,47 (0,64)	0,39 (0,17)	-0,28 (-0,58; 0,03) 0,078	-0,65 (-1,40; 0,10)	
Nein	184	1,51 (0,55)	0,15 (0,13)	191	1,55 (0,60)	0,36 (0,13)	-0,20 (-0,31; -0,10) <0,001	-0,38 (-0,59; -0,18)	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)									0,694
Ja	87	1,48 (0,59)	0,18 (0,13)	82	1,54 (0,59)	0,37 (0,13)	-0,19 (-0,33; -0,05) 0,007	-0,41 (-0,71; -0,10)	

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

EQ-5D alltägliche Tätigkeiten Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Nein	111	1,53 (0,52)	0,12 (0,13)	124	1,56 (0,62)	0,35 (0,13)	-0,22 (-0,34; -0,10) <0,001	-0,47 (-0,73; -0,21)	
Therapielinie I									0,134*
Zweitlinie	176	1,54 (0,55)	-0,06 (0,04)	189	1,55 (0,60)	0,17 (0,04)	-0,23 (-0,33; -0,12) <0,001	-0,45 (-0,66; -0,24)	
Drittlinie	21	1,24 (0,44)	0,09 (0,09)	17	1,53 (0,62)	0,12 (0,10)	-0,02 (-0,29; 0,24) 0,871	-0,05 (-0,69; 0,59)	
Andere	1	2,00 (N.A.)	0,49 (0,36)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Therapielinie II									0,091*
Zweitlinie	176	1,54 (0,55)	-0,06 (0,04)	189	1,55 (0,60)	0,17 (0,04)	-0,23 (-0,33; -0,12) <0,001	-0,45 (-0,66; -0,24)	
Drittlinie / andere	22	1,27 (0,46)	0,12 (0,09)	17	1,53 (0,62)	0,12 (0,10)	0,00 (-0,26; 0,26) 0,987	0,00 (-0,63; 0,63)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %									0,154*
Positiv	86	1,52 (0,59)	0,05 (0,13)	87	1,59 (0,60)	0,27 (0,13)	-0,23 (-0,36; -0,09) 0,001	-0,51 (-0,81; -0,20)	
Negativ	67	1,46 (0,53)	0,23 (0,13)	71	1,48 (0,58)	0,32 (0,14)	-0,09 (-0,25; 0,06) 0,241	-0,19 (-0,53; 0,14)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %									0,128*
Positiv	70	1,51 (0,56)	0,04 (0,13)	57	1,61 (0,62)	0,29 (0,14)	-0,24 (-0,40; -0,09) 0,002	-0,54 (-0,89; -0,18)	
Negativ	83	1,48 (0,57)	0,21 (0,13)	101	1,50 (0,58)	0,31 (0,13)	-0,10 (-0,24; 0,04) 0,155	-0,21 (-0,50; 0,08)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %									0,092*

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

EQ-5D alltägliche Tätigkeiten Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Positiv	62	1,48 (0,57)	0,07 (0,14)	51	1,65 (0,63)	0,33 (0,14)	-0,27 (-0,43; -0,11) 0,001	-0,62 (-1,00; -0,24)	
Negativ	91	1,51 (0,57)	0,20 (0,13)	107	1,49 (0,57)	0,30 (0,13)	-0,11 (-0,24; 0,03) 0,119	-0,23 (-0,51; 0,05)	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel									0,856
Paclitaxel	60	1,52 (0,57)	0,15 (0,13)	61	1,57 (0,62)	0,37 (0,14)	-0,22 (-0,38; -0,06) 0,006	-0,49 (-0,85; -0,13)	
Andere	138	1,51 (0,54)	0,15 (0,13)	145	1,54 (0,60)	0,35 (0,13)	-0,20 (-0,32; -0,09) <0,001	-0,40 (-0,64; -0,17)	

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ZNS = Zentrales Nervensystem.

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5DZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %, PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %, PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

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

Für das Subgruppenmerkmal Region I zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie I ergab sich ein heterogenes Bild. Jedoch war die Patientenzahl in der Subgruppe andere klein und der Effekt erwies sich als statistisch nicht signifikant. Daher ist von einem zufälligen Ergebnis auszugehen. Die Punktschätzer der Subgruppen weiß, afroamerikanisch und asiatisch zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahlen in den Subgruppen afroamerikanisch und asiatisch waren klein.

Für die Subgruppenmerkmale Therapielinie I und Therapielinie II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahlen in den Subgruppen Drittlinie

(Subgruppenmerkmal: Therapielinie I) und Drittlinie / andere (Subgruppenmerkmal: Therapielinie II) waren klein. Die mittlere Differenz ist für die Subgruppe andere (Subgruppenmerkmal: Therapielinie I) aufgrund von 0 Patienten unter Docetaxel nicht sinnvoll schätzbar.

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

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

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

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM)

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	199	1,71 (0,58)	0,20 (0,13)	206	1,71 (0,63)	0,23 (0,14)	-0,03 (-0,14; 0,07) 0,561	-0,06 (-0,25; 0,14)	
Region I									0,906
USA/Kanada	75	1,60 (0,59)	0,14 (0,14)	74	1,80 (0,66)	0,15 (0,14)	-0,01 (-0,16; 0,14) 0,877	-0,02 (-0,34; 0,30)	
Europa	82	1,76 (0,56)	0,24 (0,14)	92	1,64 (0,64)	0,25 (0,14)	-0,02 (-0,16; 0,12) 0,822	-0,04 (-0,34; 0,26)	
Rest der Welt	42	1,81 (0,59)	0,25 (0,15)	40	1,73 (0,51)	0,31 (0,15)	-0,06 (-0,25; 0,13) 0,535	-0,14 (-0,57; 0,30)	
Region II									0,862
Europa	82	1,76 (0,56)	0,23 (0,14)	92	1,64 (0,64)	0,25 (0,14)	-0,02 (-0,16; 0,12) 0,784	-0,04 (-0,34; 0,26)	
Nicht-Europa	117	1,68 (0,60)	0,17 (0,14)	114	1,77 (0,61)	0,21 (0,14)	-0,03 (-0,16; 0,09) 0,592	-0,06 (-0,32; 0,20)	
Altersgruppe I									0,635
< 65 Jahre	119	1,72 (0,62)	0,21 (0,14)	107	1,82 (0,66)	0,23 (0,14)	-0,01 (-0,14; 0,12) 0,843	-0,02 (-0,28; 0,24)	
≥ 65 Jahre	80	1,69 (0,52)	0,20 (0,14)	99	1,60 (0,57)	0,25 (0,14)	-0,05 (-0,19; 0,09) 0,457	-0,10 (-0,40; 0,19)	
Altersgruppe II									0,369
< 75 Jahre	182	1,70 (0,59)	0,20 (0,13)	190	1,73 (0,62)	0,24 (0,14)	-0,04 (-0,15; 0,07) 0,445	-0,07 (-0,28; 0,13)	

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,76 (0,56)	0,30 (0,17)	16	1,50 (0,63)	0,21 (0,17)	0,10 (-0,20; 0,39) 0,525	0,23 (-0,46; 0,91)	
Altersgruppe III									0,465
< 65 Jahre	119	1,72 (0,62)	0,22 (0,14)	107	1,82 (0,66)	0,24 (0,14)	-0,01 (-0,14; 0,12) 0,847	-0,02 (-0,28; 0,24)	
≥ 65 - < 75 Jahre	63	1,67 (0,51)	0,18 (0,14)	83	1,61 (0,56)	0,26 (0,14)	-0,09 (-0,24; 0,06) 0,252	-0,20 (-0,52; 0,13)	
≥ 75 Jahre	17	1,76 (0,56)	0,31 (0,17)	16	1,50 (0,63)	0,22 (0,17)	0,10 (-0,20; 0,39) 0,526	0,23 (-0,46; 0,91)	
Altersgruppe IV									0,388
< 65 Jahre	119	1,72 (0,62)	0,23 (0,14)	107	1,82 (0,66)	0,24 (0,14)	-0,01 (-0,14; 0,12) 0,867	-0,02 (-0,28; 0,24)	
≥ 65 - < 75 Jahre	63	1,67 (0,51)	0,18 (0,14)	83	1,61 (0,56)	0,26 (0,14)	-0,09 (-0,24; 0,06) 0,260	-0,20 (-0,52; 0,13)	
≥ 75 - < 85 Jahre	17	1,76 (0,56)	0,32 (0,17)	15	1,53 (0,64)	0,19 (0,17)	0,13 (-0,17; 0,42) 0,406	0,30 (-0,40; 1,00)	
≥ 85 Jahre	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	1,00 (N.A.)	0,87 (0,51)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Geschlecht									0,055*
männlich	104	1,71 (0,59)	0,18 (0,13)	119	1,64 (0,59)	0,29 (0,14)	-0,10 (-0,23; 0,02) 0,112	-0,21 (-0,47; 0,05)	
weiblich	95	1,71 (0,58)	0,26 (0,14)	87	1,82 (0,66)	0,21 (0,14)	0,06 (-0,08; 0,20) 0,414	0,12 (-0,17; 0,42)	
Ethnie I									0,450

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
weiß	179	1,70 (0,59)	0,20 (0,13)	187	1,71 (0,64)	0,23 (0,14)	-0,03 (-0,14; 0,08) 0,621	-0,06 (-0,26; 0,15)	
afroamerikanisch	5	1,80 (0,45)	0,20 (0,23)	7	1,71 (0,49)	0,44 (0,21)	-0,24 (-0,73; 0,26) 0,346	-0,51 (-1,68; 0,65)	
asiatisch	7	1,71 (0,49)	0,08 (0,20)	7	1,71 (0,49)	0,35 (0,20)	-0,26 (-0,70; 0,17) 0,235	-0,59 (-1,66; 0,48)	
andere	8	1,75 (0,71)	0,56 (0,20)	5	2,00 (0,00)	0,38 (0,23)	0,19 (-0,28; 0,65) 0,434	0,42 (-0,70; 1,55)	
Ethnie II									0,688
weiß	179	1,70 (0,59)	0,19 (0,13)	187	1,71 (0,64)	0,22 (0,14)	-0,03 (-0,13; 0,08) 0,630	-0,06 (-0,26; 0,15)	
andere	20	1,75 (0,55)	0,30 (0,16)	19	1,79 (0,42)	0,38 (0,16)	-0,08 (-0,35; 0,19) 0,545	-0,18 (-0,81; 0,45)	
ECOG Performance Status I									0,337
0	64	1,53 (0,56)	0,12 (0,14)	73	1,53 (0,55)	0,21 (0,14)	-0,09 (-0,24; 0,07) 0,267	-0,19 (-0,53; 0,14)	
1	135	1,79 (0,57)	0,23 (0,13)	133	1,81 (0,64)	0,23 (0,14)	-0,00 (-0,12; 0,12) 0,971	0,00 (-0,24; 0,24)	
ECOG Performance Status II									0,337
0	64	1,53 (0,56)	0,12 (0,14)	73	1,53 (0,55)	0,21 (0,14)	-0,09 (-0,24; 0,07) 0,267	-0,19 (-0,53; 0,14)	
≥ 1	135	1,79 (0,57)	0,23 (0,13)	133	1,81 (0,64)	0,23 (0,14)	-0,00 (-0,12; 0,12) 0,971	0,00 (-0,24; 0,24)	
Krankheitsstadium									0,607

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IIIB	14	1,50 (0,65)	0,11 (0,17)	15	1,60 (0,51)	0,21 (0,17)	-0,10 (-0,41; 0,20) 0,496	-0,23 (-0,96; 0,50)	
IV	185	1,72 (0,58)	0,21 (0,13)	191	1,72 (0,63)	0,23 (0,14)	-0,02 (-0,13; 0,08) 0,662	-0,04 (-0,24; 0,16)	
EGFR-Mutationsstatus I									0,263
positiv	30	1,60 (0,56)	0,33 (0,15)	29	1,66 (0,55)	0,26 (0,15)	0,07 (-0,15; 0,29) 0,550	0,16 (-0,35; 0,67)	
nicht nachgewiesen	106	1,72 (0,61)	0,15 (0,13)	116	1,75 (0,67)	0,25 (0,14)	-0,09 (-0,22; 0,03) 0,146	-0,19 (-0,45; 0,07)	
unbekannt	63	1,75 (0,54)	0,30 (0,14)	61	1,67 (0,57)	0,28 (0,15)	0,02 (-0,14; 0,18) 0,766	0,04 (-0,31; 0,40)	
EGFR-Mutationsstatus II									0,322
positiv	30	1,60 (0,56)	0,31 (0,15)	29	1,66 (0,55)	0,24 (0,15)	0,07 (-0,15; 0,29) 0,545	0,16 (-0,35; 0,67)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	169	1,73 (0,58)	0,18 (0,13)	177	1,72 (0,64)	0,23 (0,14)	-0,05 (-0,16; 0,06) 0,395	-0,10 (-0,31; 0,12)	
ALK-Translokationsstatus I									0,286
positiv	9	1,56 (0,53)	0,24 (0,19)	6	1,83 (0,75)	0,18 (0,22)	0,06 (-0,37; 0,49) 0,779	0,14 (-0,90; 1,17)	
nicht nachgewiesen	78	1,67 (0,60)	0,24 (0,14)	91	1,80 (0,69)	0,20 (0,14)	0,04 (-0,10; 0,19) 0,567	0,08 (-0,22; 0,39)	
unbekannt	112	1,75 (0,58)	0,15 (0,14)	109	1,63 (0,56)	0,24 (0,14)	-0,09 (-0,22; 0,04) 0,171	-0,18 (-0,45; 0,08)	
ALK-Translokationsstatus II									0,668

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
positiv	9	1,56 (0,53)	0,26 (0,19)	6	1,83 (0,75)	0,20 (0,22)	0,06 (-0,37; 0,49) 0,783	0,14 (-0,90; 1,17)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	190	1,72 (0,58)	0,20 (0,13)	200	1,71 (0,62)	0,24 (0,14)	-0,03 (-0,14; 0,07) 0,521	-0,06 (-0,26; 0,14)	
K-RAS-Mutationsstatus I									0,989
positiv	20	1,60 (0,50)	0,18 (0,16)	23	1,61 (0,50)	0,23 (0,16)	-0,05 (-0,31; 0,22) 0,731	-0,11 (-0,71; 0,49)	
nicht nachgewiesen	33	1,70 (0,73)	0,19 (0,15)	40	1,73 (0,72)	0,21 (0,15)	-0,02 (-0,23; 0,18) 0,835	-0,04 (-0,51; 0,42)	
unbekannt	146	1,73 (0,56)	0,21 (0,13)	143	1,73 (0,62)	0,24 (0,14)	-0,03 (-0,15; 0,08) 0,588	-0,06 (-0,29; 0,17)	
K-RAS-Mutationsstatus II									0,905
positiv	20	1,60 (0,50)	0,18 (0,16)	23	1,61 (0,50)	0,23 (0,16)	-0,05 (-0,31; 0,22) 0,735	-0,11 (-0,71; 0,49)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	179	1,72 (0,59)	0,20 (0,13)	183	1,73 (0,64)	0,23 (0,14)	-0,03 (-0,14; 0,08) 0,593	-0,06 (-0,26; 0,15)	
MET-Rezeptorstatus I									0,752
positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	1,00 (0,00)	0,49 (0,33)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
nicht nachgewiesen	4	2,00 (0,00)	0,35 (0,26)	2	1,00 (0,00)	0,50 (0,33)	-0,15 (-0,89; 0,59) 0,695	-0,28 (-1,98; 1,43)	
unbekannt	195	1,70 (0,59)	0,20 (0,13)	202	1,73 (0,62)	0,23 (0,14)	-0,03 (-0,13; 0,08) 0,594	-0,06 (-0,25; 0,14)	
MET-Rezeptorstatus II									N.A.
positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	1,00 (0,00)	0,49 (0,33)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktionstests ⁽²⁾
nicht nachgewiesen/unbekannt	199	1,71 (0,58)	0,20 (0,13)	204	1,72 (0,62)	0,23 (0,14)	-0,03 (-0,13; 0,08) 0,590	-0,06 (-0,25; 0,14)	
Zelltyp NSCLC									0,500
Adenokarzinom	183	1,70 (0,59)	0,21 (0,13)	197	1,73 (0,63)	0,23 (0,14)	-0,02 (-0,12; 0,09) 0,758	-0,04 (-0,24; 0,16)	
andere	16	1,75 (0,45)	-0,00 (0,17)	9	1,44 (0,53)	0,14 (0,20)	-0,14 (-0,49; 0,22) 0,440	-0,31 (-1,13; 0,51)	
Raucher									0,611
ja	160	1,68 (0,58)	0,18 (0,13)	162	1,69 (0,63)	0,22 (0,14)	-0,04 (-0,15; 0,07) 0,508	-0,08 (-0,30; 0,14)	
andere	39	1,82 (0,60)	0,30 (0,15)	44	1,82 (0,62)	0,29 (0,15)	0,01 (-0,18; 0,21) 0,881	0,02 (-0,41; 0,45)	
ZNS-Metastasen									0,058*
ja	24	1,71 (0,55)	0,37 (0,16)	26	1,69 (0,68)	0,19 (0,16)	0,18 (-0,06; 0,42) 0,143	0,41 (-0,15; 0,97)	
nein	175	1,71 (0,59)	0,19 (0,13)	180	1,72 (0,62)	0,25 (0,14)	-0,06 (-0,17; 0,05) 0,290	-0,11 (-0,32; 0,09)	
Dauer von der Diagnose bis zu Randomisierung									0,363
< 1 Jahr	113	1,79 (0,57)	0,28 (0,14)	121	1,73 (0,61)	0,28 (0,14)	0,00 (-0,12; 0,13) 0,966	0,00 (-0,26; 0,26)	
andere	86	1,60 (0,58)	0,17 (0,13)	85	1,69 (0,66)	0,25 (0,14)	-0,07 (-0,21; 0,07) 0,301	-0,15 (-0,45; 0,15)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I									0,296

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 3 Monate	115	1,73 (0,58)	0,26 (0,14)	123	1,75 (0,62)	0,23 (0,14)	0,02 (-0,10; 0,15) 0,716	0,04 (-0,21; 0,29)	
3 - 6 Monate	45	1,80 (0,59)	0,10 (0,15)	45	1,64 (0,65)	0,24 (0,15)	-0,13 (-0,31; 0,05) 0,148	-0,30 (0,71; 0,12)	
> 6 Monate	39	1,54 (0,55)	0,18 (0,14)	38	1,68 (0,62)	0,24 (0,15)	-0,05 (-0,25; 0,14) 0,584	-0,11 (-0,56; 0,33)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II									0,153*
< 3 Monate	115	1,73 (0,58)	0,27 (0,14)	123	1,75 (0,62)	0,25 (0,14)	0,02 (-0,10; 0,15) 0,720	0,04 (-0,21; 0,29)	
≥ 3 Monate	84	1,68 (0,58)	0,15 (0,14)	83	1,66 (0,63)	0,25 (0,14)	-0,10 (-0,24; 0,04) 0,172	-0,22 (0,52; 0,09)	
Vorherige neoadjuvante Therapie									0,944
ja	8	1,25 (0,46)	0,22 (0,17)	8	1,63 (0,52)	0,24 (0,21)	-0,02 (-0,45; 0,42) 0,943	-0,04 (-1,02; 0,94)	
nein	191	1,73 (0,58)	0,19 (0,14)	198	1,72 (0,63)	0,22 (0,15)	-0,03 (-0,14; 0,07) 0,559	-0,06 (-0,26; 0,14)	
Vorherige adjuvante Therapie									0,556
ja	14	1,79 (0,58)	0,12 (0,17)	15	1,60 (0,51)	0,24 (0,18)	-0,12 (-0,44; 0,20) 0,457	-0,27 (-1,00; 0,47)	
nein	185	1,70 (0,58)	0,21 (0,13)	191	1,72 (0,63)	0,23 (0,14)	-0,02 (-0,13; 0,08) 0,664	-0,04 (-0,24; 0,16)	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)									0,753
ja	87	1,68 (0,60)	0,22 (0,14)	82	1,76 (0,66)	0,24 (0,14)	-0,02 (-0,16; 0,13) 0,834	-0,04 (-0,34; 0,26)	

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nein	112	1,73 (0,57)	0,19 (0,13)	124	1,69 (0,60)	0,23 (0,14)	-0,04 (-0,17; 0,08) 0,511	-0,08 (-0,34; 0,17)	
Therapielinie I									0,696
Zweitlinie	177	1,72 (0,58)	0,02 (0,04)	189	1,71 (0,61)	0,05 (0,04)	-0,03 (-0,13; 0,08) 0,638	-0,06 (-0,26; 0,15)	
Drittlinie	21	1,62 (0,59)	-0,06 (0,10)	17	1,71 (0,77)	0,02 (0,10)	-0,08 (-0,36; 0,19) 0,561	-0,18 (-0,82; 0,46)	
andere	1	1,00 (N.A.)	0,63 (0,39)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Therapielinie II									0,898
Zweitlinie	177	1,72 (0,58)	0,02 (0,04)	189	1,71 (0,61)	0,05 (0,04)	-0,03 (-0,13; 0,08) 0,648	-0,06 (-0,26; 0,15)	
Drittlinie / andere	22	1,59 (0,59)	-0,02 (0,09)	17	1,71 (0,77)	0,02 (0,10)	-0,04 (-0,31; 0,23) 0,755	-0,09 (-0,73; 0,54)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %									0,517
positiv	86	1,72 (0,59)	0,07 (0,14)	87	1,77 (0,66)	0,15 (0,14)	-0,08 (-0,22; 0,06) 0,273	-0,17 (-0,47; 0,13)	
negativ	67	1,64 (0,57)	0,29 (0,13)	71	1,63 (0,62)	0,31 (0,14)	-0,02 (-0,17; 0,14) 0,830	-0,04 (-0,38; 0,29)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %									0,495
positiv	70	1,74 (0,58)	0,08 (0,14)	57	1,79 (0,67)	0,16 (0,14)	-0,08 (-0,23; 0,08) 0,329	-0,18 (-0,53; 0,17)	
negativ	83	1,64 (0,58)	0,26 (0,13)	101	1,66 (0,62)	0,28 (0,14)	-0,01 (-0,16; 0,13) 0,851	-0,02 (-0,57; 0,27)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %									0,412

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	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]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
positiv	62	1,73 (0,61)	0,07 (0,14)	51	1,84 (0,67)	0,16 (0,14)	-0,09 (-0,26; 0,07) 0,276	-0,20 (-0,57; 0,17)	
negativ	91	1,66 (0,56)	0,26 (0,13)	107	1,64 (0,62)	0,27 (0,14)	-0,01 (-0,15; 0,12) 0,857	-0,02 (-0,30; 0,26)	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel									0,458
Paclitaxel	61	1,75 (0,60)	0,22 (0,14)	61	1,79 (0,61)	0,20 (0,14)	0,02 (-0,15; 0,18) 0,849	0,04 (-0,31; 0,40)	
andere	138	1,69 (0,58)	0,18 (0,14)	145	1,68 (0,63)	0,24 (0,14)	-0,05 (-0,17; 0,07) 0,392	-0,10 (-0,33; 0,14)	

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ZNS = Zentrales Nervensystem.

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5DZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, ZNS-Metastasen und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Geschlecht, ZNS-Metastasen und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergaben sich für die Subgruppen statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

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

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

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

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D aus CA209-057 (MMRM)

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	199	1,49 (0,56)	-0,31 (0,12)	206	1,48 (0,56)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,18; 0,02) 0,104	-0,16 (-0,35; 0,04)	
Region I									0,899
USA/Kanada	75	1,51 (0,55)	-0,41 (0,12)	74	1,46 (0,55)	-0,34 (0,13)	-0,07 (-0,21; 0,07) 0,319	-0,16 (-0,48; 0,16)	
Europa	82	1,45 (0,55)	-0,26 (0,12)	92	1,47 (0,58)	-0,18 (0,12)	-0,08 (-0,21; 0,05) 0,226	-0,18 (-0,48; 0,12)	
Rest der Welt	42	1,52 (0,59)	-0,23 (0,13)	40	1,55 (0,55)	-0,20 (0,13)	-0,03 (-0,20; 0,14) 0,699	-0,08 (-0,51; 0,36)	
Region II									0,809
Europa	82	1,45 (0,55)	-0,27 (0,12)	92	1,47 (0,58)	-0,19 (0,13)	-0,09 (-0,22; 0,04) 0,199	-0,21 (-0,50; 0,09)	
Nicht-Europa	117	1,51 (0,57)	-0,36 (0,12)	114	1,49 (0,55)	-0,29 (0,12)	-0,07 (-0,18; 0,05) 0,258	-0,16 (-0,41; 0,10)	
Altersgruppe I									0,327
< 65 Jahre	119	1,53 (0,56)	-0,34 (0,12)	107	1,59 (0,58)	-0,22 (0,13)	-0,11 (-0,23; 0,00) 0,060	-0,25 (-0,51; 0,01)	
≥ 65 Jahre	80	1,43 (0,55)	-0,29 (0,12)	99	1,36 (0,52)	-0,26 (0,13)	-0,04 (-0,16; 0,09) 0,581	-0,09 (-0,39; 0,20)	
Altersgruppe II									0,548
< 75 Jahre	182	1,49 (0,55)	-0,31 (0,12)	190	1,49 (0,57)	-0,23 (0,12)	-0,09 (-0,18; 0,01) 0,086	-0,19 (-0,40; 0,01)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,41 (0,62)	-0,27 (0,15)	16	1,38 (0,50)	-0,27 (0,15)	-0,00 (-0,27; 0,27) 0,994	0,00 (-0,68; 0,68)	
Altersgruppe III									0,594
< 65 Jahre	119	1,53 (0,56)	-0,34 (0,13)	107	1,59 (0,58)	-0,22 (0,13)	-0,11 (-0,23; 0,01) 0,061	-0,24 (-0,50; 0,01)	
≥ 65 - < 75 Jahre	63	1,43 (0,53)	-0,29 (0,12)	83	1,36 (0,53)	-0,25 (0,13)	-0,04 (-0,18; 0,10) 0,541	-0,09 (-0,42; 0,23)	
≥ 75 Jahre	17	1,41 (0,62)	-0,28 (0,15)	16	1,38 (0,50)	-0,28 (0,15)	-0,00 (-0,28; 0,27) 0,992	0,00 (-0,68; 0,68)	
Altersgruppe IV									0,615
< 65 Jahre	119	1,53 (0,56)	-0,34 (0,13)	107	1,59 (0,58)	-0,22 (0,13)	-0,11 (-0,23; 0,00) 0,060	-0,25 (-0,51; 0,01)	
≥ 65 - < 75 Jahre	63	1,43 (0,53)	-0,29 (0,12)	83	1,36 (0,53)	-0,25 (0,13)	-0,04 (-0,18; 0,10) 0,538	-0,09 (-0,42; 0,23)	
≥ 75 - < 85 Jahre	17	1,41 (0,62)	-0,28 (0,15)	15	1,40 (0,51)	-0,27 (0,16)	-0,01 (-0,29; 0,27) 0,947	0,02 (-0,72; 0,67)	
≥ 85 Jahre	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	1,00 (N.A.)	-0,45 (0,49)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Geschlecht									0,946
männlich	104	1,44 (0,54)	-0,32 (0,12)	119	1,44 (0,55)	-0,24 (0,13)	-0,08 (-0,20; 0,04) 0,168	-0,17 (-0,44; 0,09)	
weiblich	95	1,54 (0,58)	-0,29 (0,13)	87	1,54 (0,59)	-0,21 (0,13)	-0,08 (-0,21; 0,05) 0,230	-0,18 (-0,47; 0,11)	
Ethnie I									0,014**

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
weiß	179	1,46 (0,55)	-0,30 (0,12)	187	1,48 (0,56)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,18; 0,02) 0,117	-0,16 (-0,37; 0,04)	
afroamerikanisch	5	1,60 (0,55)	-0,37 (0,21)	7	1,29 (0,49)	-0,32 (0,19)	-0,06 (-0,51; 0,40) 0,812	-0,14 (-1,29; 1,01)	
asiatisch	7	1,57 (0,53)	-0,57 (0,18)	7	1,29 (0,49)	0,01 (0,19)	-0,58 (-0,98; - 0,18) 0,004	-1,42 (-2,59; - 0,25)	
andere	8	1,88 (0,64)	-0,14 (0,18)	5	2,00 (0,71)	-0,52 (0,20)	0,38 (-0,05; 0,80) 0,081	0,93 (-0,24; 2,10)	
Ethnie II									0,852
weiß	179	1,46 (0,55)	-0,31 (0,12)	187	1,48 (0,56)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,18; 0,02) 0,132	-0,16 (-0,37; 0,04)	
andere	20	1,70 (0,57)	-0,36 (0,15)	19	1,47 (0,61)	-0,25 (0,15)	-0,10 (-0,35; 0,15) 0,427	-0,25 (-0,88; 0,38)	
ECOG Performance Status I									0,716
0	64	1,47 (0,53)	-0,36 (0,13)	73	1,37 (0,51)	-0,26 (0,13)	-0,10 (-0,24; 0,04) 0,168	-0,24 (-0,58; 0,10)	
1	135	1,50 (0,57)	-0,29 (0,12)	133	1,54 (0,58)	-0,22 (0,12)	-0,07 (-0,18; 0,04) 0,221	-0,15 (-0,39; 0,09)	
ECOG Performance Status II									0,716
0	64	1,47 (0,53)	-0,36 (0,13)	73	1,37 (0,51)	-0,26 (0,13)	-0,10 (-0,24; 0,04) 0,168	-0,24 (-0,58; 0,10)	
≥ 1	135	1,50 (0,57)	-0,29 (0,12)	133	1,54 (0,58)	-0,22 (0,12)	-0,07 (-0,18; 0,04) 0,221	-0,15 (-0,39; 0,09)	
Krankheitsstadium									0,824

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IIIB	14	1,36 (0,50)	-0,31 (0,15)	15	1,40 (0,63)	-0,20 (0,16)	-0,11 (-0,39; 0,17) 0,440	-0,28 (-1,01; 0,45)	
IV	185	1,50 (0,56)	-0,31 (0,12)	191	1,49 (0,56)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,18; 0,02) 0,128	-0,16 (-0,36; 0,04)	
EGFR-Mutationsstatus I									0,446
positiv	30	1,30 (0,47)	-0,31 (0,14)	29	1,59 (0,57)	-0,15 (0,14)	-0,16 (-0,37; 0,05) 0,141	-0,38 (-0,90; 0,13)	
nicht nachgewiesen	106	1,49 (0,56)	-0,31 (0,12)	116	1,47 (0,58)	-0,28 (0,13)	-0,04 (-0,15; 0,08) 0,547	-0,09 (-0,35; 0,17)	
unbekannt	63	1,57 (0,59)	-0,35 (0,13)	61	1,46 (0,53)	-0,22 (0,13)	-0,12 (-0,27; 0,03) 0,111	-0,28 (-0,63; 0,07)	
EGFR-Mutationsstatus II									0,408
positiv	30	1,30 (0,47)	-0,30 (0,14)	29	1,59 (0,57)	-0,14 (0,14)	-0,16 (-0,37; 0,05) 0,138	-0,38 (-0,90; 0,13)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	169	1,52 (0,57)	-0,32 (0,12)	177	1,46 (0,56)	-0,25 (0,12)	-0,07 (-0,17; 0,03) 0,194	-0,15 (-0,36; 0,06)	
ALK-Translokationsstatus I									0,983
positiv	9	1,33 (0,50)	-0,37 (0,17)	6	1,33 (0,52)	-0,26 (0,20)	-0,12 (-0,52; 0,29) 0,575	-0,29 (-1,33; 0,75)	
nicht nachgewiesen	78	1,50 (0,53)	-0,31 (0,12)	91	1,49 (0,60)	-0,24 (0,13)	-0,08 (-0,21; 0,06) 0,261	-0,18 (-0,48; 0,12)	
unbekannt	112	1,49 (0,59)	-0,29 (0,13)	109	1,48 (0,54)	-0,21 (0,13)	-0,08 (-0,20; 0,04) 0,191	0,18 (-0,44; 0,09)	
ALK-Translokationsstatus II									0,848

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
positiv	9	1,33 (0,50)	-0,38 (0,17)	6	1,33 (0,52)	-0,26 (0,20)	-0,12 (-0,52; 0,29) 0,572	-0,29 (-1,33; 0,75)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	190	1,49 (0,56)	-0,31 (0,12)	200	1,49 (0,57)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,17; 0,02) 0,123	-0,17 (-0,37; 0,03)	
K-RAS-Mutationsstatus I									0,812
positiv	20	1,40 (0,50)	-0,39 (0,15)	23	1,26 (0,45)	-0,29 (0,15)	-0,10 (-0,34; 0,15) 0,443	-0,24 (-0,84; 0,36)	
nicht nachgewiesen	33	1,36 (0,49)	-0,38 (0,14)	40	1,53 (0,60)	-0,25 (0,13)	-0,13 (-0,33; 0,06) 0,172	-0,30 (-0,77; 0,16)	
unbekannt	146	1,53 (0,58)	-0,29 (0,12)	143	1,50 (0,57)	-0,22 (0,12)	-0,07 (-0,17; 0,04) 0,204	-0,15 (-0,38; 0,08)	
K-RAS-Mutationsstatus II									0,900
positiv	20	1,40 (0,50)	-0,38 (0,15)	23	1,26 (0,45)	-0,29 (0,15)	-0,09 (-0,34; 0,15) 0,452	-0,22 (-0,82; 0,38)	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	179	1,50 (0,56)	-0,31 (0,12)	183	1,51 (0,57)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,18; 0,02) 0,120	-0,16 (-0,37; 0,04)	
MET-Rezeptorstatus I									0,681
positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	1,00 (0,00)	-0,32 (0,31)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
nicht nachgewiesen	4	2,00 (0,00)	-0,55 (0,24)	2	1,50 (0,71)	-0,61 (0,30)	0,06 (-0,62; 0,75) 0,854	0,12 (-1,58; 1,82)	
unbekannt	195	1,48 (0,56)	-0,31 (0,12)	202	1,49 (0,57)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,18; 0,02) 0,103	-0,16 (-0,35; 0,04)	
MET-Rezeptorstatus II									N.A.
positiv	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	2	1,00 (0,00)	-0,32 (0,31)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nicht nachgewiesen/ unbekannt	199	1,49 (0,56)	-0,31 (0,12)	204	1,49 (0,57)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,18; 0,02) 0,101	-0,16 (-0,35; 0,04)	
Zelltyp NSCLC									0,676
Adenokarzinom	183	1,48 (0,56)	-0,31 (0,12)	197	1,48 (0,57)	-0,23 (0,12)	-0,08 (-0,17; 0,02) 0,128	-0,17 (-0,37; 0,03)	
andere	16	1,56 (0,51)	-0,33 (0,15)	9	1,56 (0,53)	-0,18 (0,18)	-0,15 (-0,48; 0,18) 0,384	-0,36 (-1,18; 0,46)	
Raucher									0,108*
ja	160	1,49 (0,56)	-0,31 (0,12)	162	1,46 (0,56)	-0,26 (0,12)	-0,05 (-0,15; 0,06) 0,383	-0,10 (-0,32; 0,11)	
andere	39	1,46 (0,55)	-0,34 (0,13)	44	1,57 (0,59)	-0,14 (0,13)	-0,20 (-0,38; - 0,02) 0,027	-0,47 (-0,91; - 0,04)	
ZNS-Metastasen									0,723
ja	24	1,54 (0,59)	-0,29 (0,14)	26	1,54 (0,65)	-0,17 (0,14)	-0,12 (-0,34; 0,11) 0,316	-0,29 (-0,85; 0,27)	
nein	175	1,48 (0,56)	-0,31 (0,12)	180	1,47 (0,55)	-0,24 (0,12)	-0,07 (-0,17; 0,03) 0,143	-0,15 (-0,35; 0,06)	
Dauer von der Diagnose bis zu Randomisierung									0,175*
< 1 Jahr	113	1,53 (0,57)	-0,34 (0,13)	121	1,45 (0,55)	-0,21 (0,13)	-0,13 (-0,24; - 0,01) 0,035	-0,29 (-0,55; - 0,03)	
andere	86	1,43 (0,54)	-0,29 (0,12)	85	1,53 (0,59)	-0,27 (0,13)	-0,02 (-0,15; 0,11) 0,753	-0,05 (-0,35; 0,25)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I									0,022**

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 3 Monate	115	1,49 (0,55)	-0,32 (0,12)	123	1,48 (0,56)	-0,24 (0,12)	-0,08 (-0,20; 0,04) 0,184	-0,17 (-0,42; 0,09)	
3 - 6 Monate	45	1,58 (0,58)	-0,45 (0,13)	45	1,49 (0,59)	-0,22 (0,13)	-0,22 (-0,39; - 0,06) 0,007	-0,17 (-0,42; 0,09)	
> 6 Monate	39	1,38 (0,54)	-0,27 (0,12)	38	1,47 (0,56)	-0,37 (0,14)	0,10 (-0,08; 0,28) 0,277	-0,55 (-0,97; - 0,13)	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II									0,981
< 3 Monate	115	1,49 (0,55)	-0,29 (0,12)	123	1,48 (0,56)	-0,21 (0,12)	-0,08 (-0,20; 0,04) 0,187	-0,17 (-0,42; 0,09)	
≥ 3 Monate	84	1,49 (0,57)	-0,33 (0,12)	83	1,48 (0,57)	-0,25 (0,13)	-0,08 (-0,21; 0,05) 0,235	-0,19 (-0,49; 0,12)	
Vorherige neoadjuvante Therapie									0,410
ja	8	1,50 (0,53)	-0,49 (0,15)	8	1,50 (0,76)	-0,25 (0,19)	-0,24 (-0,64; 0,16) 0,236	-0,56 (-1,55; 0,44)	
nein	191	1,49 (0,56)	-0,21 (0,13)	198	1,48 (0,56)	-0,14 (0,13)	-0,07 (-0,17; 0,02) 0,142	-0,15 (-0,35; 0,05)	
Vorherige adjuvante Therapie									0,545
ja	14	1,57 (0,65)	-0,25 (0,16)	15	1,53 (0,52)	-0,26 (0,16)	0,01 (-0,29; 0,30) 0,968	0,02 (-0,70; 0,75)	
nein	185	1,48 (0,55)	-0,31 (0,12)	191	1,48 (0,57)	-0,23 (0,12)	-0,09 (-0,18; 0,01) 0,086	-0,19 (-0,39; 0,01)	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)									0,204
ja	87	1,44 (0,54)	-0,28 (0,13)	82	1,50 (0,57)	-0,26 (0,13)	-0,02 (-0,15; 0,11) 0,758	-0,05 (-0,35; 0,26)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	112	1,53 (0,57)	-0,32 (0,12)	124	1,47 (0,56)	-0,20 (0,12)	-0,12 (-0,23; - 0,01) 0,040	-0,28 (-0,53; - 0,02)	
Therapielinie I									0,334
Zweitlinie	177	1,51 (0,57)	-0,13 (0,03)	189	1,46 (0,55)	-0,06 (0,03)	-0,07 (-0,17; 0,03) 0,179	-0,14 (-0,35; 0,06)	
Drittlinie	21	1,29 (0,46)	-0,11 (0,09)	17	1,71 (0,69)	0,09 (0,09)	-0,20 (-0,45; 0,06) 0,133	-0,49 (-1,14; 0,16)	
andere	1	2,00 (N.A.)	-0,74 (0,35)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Therapielinie II									0,203
Zweitlinie	177	1,51 (0,57)	-0,13 (0,03)	189	1,46 (0,55)	-0,06 (0,03)	-0,07 (-0,17; 0,03) 0,176	-0,14 (-0,35; 0,06)	
Drittlinie / andere	22	1,32 (0,48)	-0,15 (0,09)	17	1,71 (0,69)	0,09 (0,09)	-0,24 (-0,49; 0,02) 0,068	-0,58 (-1,23; 0,06)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %									0,318
positiv	86	1,45 (0,57)	-0,38 (0,13)	87	1,55 (0,57)	-0,21 (0,13)	-0,16 (-0,30; - 0,03) 0,016	-0,35 (-0,65; - 0,05)	
negativ	67	1,54 (0,53)	-0,26 (0,13)	71	1,38 (0,52)	-0,19 (0,13)	-0,07 (-0,22; 0,08) 0,349	-0,15 (-0,49; 0,18)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %									0,381
positiv	70	1,41 (0,55)	-0,36 (0,13)	57	1,53 (0,57)	-0,19 (0,14)	-0,17 (-0,32; - 0,02) 0,028	-0,39 (-0,75; - 0,04)	
negativ	83	1,55 (0,55)	-0,28 (0,13)	101	1,45 (0,54)	-0,19 (0,13)	-0,09 (-0,22; 0,05) 0,204	-0,19 (-0,48; 0,10)	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %									0,088*

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95% KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95% KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
positiv	62	1,39 (0,55)	-0,38 (0,13)	51	1,53 (0,54)	-0,16 (0,14)	-0,22 (-0,38; - 0,07) 0,006	-0,52 (-0,90; - 0,15)	
negativ	91	1,56 (0,54)	-0,27 (0,13)	107	1,45 (0,55)	-0,21 (0,13)	-0,06 (-0,20; 0,07) 0,342	-0,12 (-0,40; 0,16)	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel									0,683
Paclitaxel	61	1,57 (0,62)	-0,29 (0,12)	61	1,52 (0,59)	-0,23 (0,13)	-0,06 (-0,20; 0,09) 0,468	-0,15 (-0,50; 0,21)	
andere	138	1,45 (0,53)	-0,33 (0,12)	145	1,46 (0,55)	-0,24 (0,12)	-0,09 (-0,20; 0,02) 0,104	-0,19 (-0,42; 0,04)	

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ZNS = Zentrales Nervensystem.

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind vorherige Erhaltungstherapie, Therapielinie und Werte zu Studienbeginn. 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. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5DZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich ein homogenes Bild. Für die Subgruppe negativ zeigte sich analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikantes Ergebnis.

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

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach Ethnie I und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I zeigten die Punktschätzer der Gesamtpopulation und der Subgruppen asiatisch (Subgruppenmerkmal: Ethnie I) und 3 - 6 Monate (Subgruppenmerkmal: Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I) in die gleiche Richtung.

Für die Subgruppenanalysen nach Raucher und Dauer von der Diagnose bis zu Randomisierung ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Raucher und Dauer von der Diagnose bis zu Randomisierung zeigten die Punktschätzer der Gesamtpopulation und der Subgruppen in die gleiche Richtung. Die Subgruppen andere (Subgruppenmerkmal: Raucher) und < 1 Jahr (Subgruppenmerkmal: Dauer von der Diagnose bis zu Randomisierung) zeigten statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab.

Für die nicht beschriebenen Subgruppen ergab sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis analog zur Gesamtpopulation.

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

Insgesamt sind die Ergebnisse der weiteren 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 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit**Hauptanalyse 1: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)**

Tabelle 4-63: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Alle Patienten	287	280 (97,6)	0,26 (0,20; 0,26)	268	265 (98,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,49; 0,69) ⁽¹⁾ <0,0001 ⁽²⁾	
Region I								0,6152
USA/Kanada	104	102 (98,1)	0,16 (0,10; 0,23)	94	93 (98,9)	0,10 (0,07; 0,10)	0,55 (0,41; 0,73) <0,0001	
Europa	131	126 (96,2)	0,26 (0,26; 0,33)	130	128 (98,5)	0,13 (0,10; 0,20)	0,61 (0,47; 0,79) 0,0001	
Rest der Welt	52	52 (100,0)	0,26 (0,13; 0,46)	44	44 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,44 (0,29; 0,68) 0,0002	
Region II								0,4438
Europa	131	126 (96,2)	0,26 (0,26; 0,33)	130	128 (98,5)	0,13 (0,10; 0,20)	0,61 (0,47; 0,79) 0,0001	
Nicht-Europa	156	154 (98,7)	0,20 (0,13; 0,26)	138	137 (99,3)	0,10 (0,07; 0,10)	0,50 (0,39; 0,64) <0,0001	
Altersgruppe I								0,2835
< 65 Jahre	182	180 (98,9)	0,23 (0,16; 0,26)	144	141 (97,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,63 (0,50; 0,79) <0,0001	
≥ 65 Jahre	105	100 (95,2)	0,26 (0,23; 0,26)	124	124 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,51 (0,39; 0,67) <0,0001	
Altersgruppe II								0,2438

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
< 75 Jahre	267	261 (97,8)	0,26 (0,16; 0,26)	249	246 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,51; 0,73) <0,0001	
≥ 75 Jahre	20	19 (95,0)	0,28 (0,23; 0,46)	19	19 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	0,19 (0,08; 0,42) <0,0001	
Altersgruppe III								0,3874
< 65 Jahre	182	180 (98,9)	0,23 (0,16; 0,26)	144	141 (97,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,63 (0,50; 0,79) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	81 (95,3)	0,26 (0,13; 0,26)	105	105 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,56 (0,42; 0,76) 0,0001	
≥ 75 Jahre	20	19 (95,0)	0,28 (0,23; 0,46)	19	19 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	0,19 (0,08; 0,42) <0,0001	
Altersgruppe IV								0,4278
< 65 Jahre	182	180 (98,9)	0,23 (0,16; 0,26)	144	141 (97,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,63 (0,50; 0,79) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	81 (95,3)	0,26 (0,13; 0,26)	105	105 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,56 (0,42; 0,76) 0,0001	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	19 (95,0)	0,28 (0,23; 0,46)	18	18 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	0,19 (0,08; 0,43) <0,0001	
≥ 85 Jahre	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	0,07 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,5571
männlich	148	144 (97,3)	0,26 (0,16; 0,26)	154	153 (99,4)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,48; 0,77) <0,0001	
weiblich	139	136 (97,8)	0,26 (0,16; 0,26)	114	112 (98,2)	0,10 (0,10; 0,13)	0,53 (0,41; 0,69) <0,0001	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Ethnie I								0,8427
weiß	262	256 (97,7)	0,26 (0,23; 0,26)	244	241 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,48; 0,69) <0,0001	
afroame- rikanisch	7	6 (85,7)	0,03 (0,03; 0,16)	9	9 (100,0)	0,10 (0,07; 0,23)	1,43 (0,49; 4,11) 0,6220	
asiatisch	9	9 (100,0)	0,16 (0,03; 1,87)	8	8 (100,0)	0,10 (0,03; 0,13)	0,46 (0,16; 1,35) 0,1759	
andere	9	9 (100,0)	0,10 (0,03; 0,49)	7	7 (100,0)	0,07 (0,03; 0,16)	0,58 (0,20; 1,70) 0,3165	
Ethnie II								0,9913
weiß	262	256 (97,7)	0,26 (0,23; 0,26)	244	241 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,48; 0,69) <0,0001	
andere	25	24 (96,0)	0,07 (0,03; 0,16)	24	24 (100,0)	0,08 (0,07; 0,13)	0,67 (0,37; 1,24) 0,1558	
ECOG Performance Status I								0,0237**
0	83	78 (94,0)	0,26 (0,13; 0,39)	89	89 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,46 (0,33; 0,64) <0,0001	
1	204	202 (99,0)	0,26 (0,20; 0,26)	178	175 (98,3)	0,10 (0,10; 0,13)	0,65 (0,53; 0,80) <0,0001	
ECOG Performance Status II								0,0227**
0	83	78 (94,0)	0,26 (0,13; 0,39)	89	89 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,46 (0,33; 0,64) <0,0001	
≥ 1	204	202 (99,0)	0,26 (0,20; 0,26)	179	176 (98,3)	0,10 (0,10; 0,13)	0,65 (0,53; 0,80) <0,0001	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Krankheitsstadium								0,1331*
IIIB	20	19 (95,0)	0,26 (0,16; 1,05)	22	22 (100,0)	0,13 (0,07; 0,16)	0,30 (0,15; 0,61) 0,0005	
IV	267	261 (97,8)	0,26 (0,20; 0,26)	246	243 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,51; 0,73) <0,0001	
EGFR-Mutationsstatus I								0,1187*
positiv	43	41 (95,3)	0,26 (0,20; 0,53)	38	38 (100,0)	0,08 (0,07; 0,13)	0,36 (0,22; 0,58) <0,0001	
nicht nachgewiesen	164	160 (97,6)	0,23 (0,13; 0,26)	155	153 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,64 (0,51; 0,81) 0,0001	
unbekannt	80	79 (98,8)	0,26 (0,20; 0,39)	75	74 (98,7)	0,16 (0,07; 0,20)	0,60 (0,43; 0,83) 0,0024	
EGFR-Mutationsstatus II								0,0423**
positiv	43	41 (95,3)	0,26 (0,20; 0,53)	38	38 (100,0)	0,08 (0,07; 0,13)	0,36 (0,22; 0,58) <0,0001	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	244	239 (98,0)	0,26 (0,16; 0,26)	230	227 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,63 (0,52; 0,75) <0,0001	
ALK-Translokationsstatus I								0,7031
positiv	13	13 (100,0)	0,26 (0,07; 0,95)	7	6 (85,7)	0,16 (0,03; 0,23)	0,85 (0,31; 2,33) 0,7561	
nicht nachgewiesen	110	107 (97,3)	0,16 (0,10; 0,23)	119	118 (99,2)	0,10 (0,07; 0,10)	0,65 (0,50; 0,86) 0,0017	
unbekannt	164	160 (97,6)	0,26 (0,26; 0,36)	142	141 (99,3)	0,13 (0,10; 0,16)	0,55 (0,43; 0,69) <0,0001	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
ALK-Translokationsstatus II								0,5205
positiv	13	13 (100,0)	0,26 (0,07; 0,95)	7	6 (85,7)	0,16 (0,03; 0,23)	0,85 (0,31; 2,33) 0,7561	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	274	267 (97,4)	0,26 (0,20; 0,26)	261	259 (99,2)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,48; 0,69) <0,0001	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,1879*
positiv	27	27 (100,0)	0,23 (0,10; 0,39)	32	31 (96,9)	0,10 (0,07; 0,16)	0,91 (0,53; 1,57) 0,7343	
nicht nachgewiesen	58	56 (96,6)	0,21 (0,10; 0,26)	53	52 (98,1)	0,10 (0,07; 0,10)	0,56 (0,38; 0,83) 0,0041	
unbekannt	202	197 (97,5)	0,26 (0,20; 0,26)	183	182 (99,5)	0,13 (0,10; 0,13)	0,55 (0,44; 0,68) <0,0001	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,0743*
positiv	27	27 (100,0)	0,23 (0,10; 0,39)	32	31 (96,9)	0,10 (0,07; 0,16)	0,91 (0,53; 1,57) 0,7343	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	260	253 (97,3)	0,26 (0,20; 0,26)	236	234 (99,2)	0,10 (0,10; 0,13)	0,55 (0,46; 0,66) <0,0001	
MET-Rezeptorstatus I								0,1768*
positiv	2	2 (100,0)	1,48 (0,26; 2,69)	2	2 (100,0)	0,07 (0,03; 0,10)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0896	
nicht nachgewiesen	5	4 (80,0)	0,20 (0,03; N.A.)	3	3 (100,0)	0,10 (0,03; 0,13)	0,14 (0,01; 1,43) 0,0525	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
unbekannt	280	274 (97,9)	0,26 (0,20; 0,26)	263	260 (98,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,50; 0,71) <0,0001	
MET-Rezeptorstatus II								0,1265*
positiv	2	2 (100,0)	1,48 (0,26; 2,69)	2	2 (100,0)	0,07 (0,03; 0,10)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0896	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	285	278 (97,5)	0,26 (0,20; 0,26)	266	263 (98,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,49; 0,70) <0,0001	
Zelltyp NSCLC								0,5785
Adenokarzinom	263	256 (97,3)	0,26 (0,20; 0,26)	253	250 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,49; 0,70) <0,0001	
andere	24	24 (100,0)	0,25 (0,07; 0,36)	15	15 (100,0)	0,13 (0,03; 0,20)	0,51 (0,26; 1,02) 0,0476	
Raucher								0,2724
ja	228	224 (98,2)	0,26 (0,20; 0,26)	209	207 (99,0)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,50; 0,74) <0,0001	
andere	59	56 (94,9)	0,26 (0,16; 0,43)	59	58 (98,3)	0,10 (0,07; 0,13)	0,50 (0,34; 0,74) 0,0005	
ZNS-Metastasen								0,1215*
ja	33	31 (93,9)	0,26 (0,10; 0,36)	34	34 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,37 (0,21; 0,64) 0,0003	
nein	254	249 (98,0)	0,26 (0,20; 0,26)	234	231 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,51; 0,73) <0,0001	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,0933*

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
< 1 Jahr	172	168 (97,7)	0,20 (0,13; 0,26)	162	159 (98,1)	0,10 (0,07; 0,13)	0,67 (0,54; 0,84) 0,0004	
andere	115	112 (97,4)	0,26 (0,23; 0,30)	106	106 (100,0)	0,10 (0,10; 0,13)	0,47 (0,36; 0,63) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,0766*
< 3 Monate	179	176 (98,3)	0,23 (0,16; 0,26)	169	167 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,50; 0,76) <0,0001	
3 - 6 Monate	58	55 (94,8)	0,11 (0,07; 0,26)	52	52 (100,0)	0,11 (0,10; 0,23)	0,77 (0,52; 1,13) 0,1801	
> 6 Monate	50	49 (98,0)	0,54 (0,26; 0,92)	47	46 (97,9)	0,10 (0,07; 0,13)	0,37 (0,24; 0,58) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,2640
< 3 Monate	179	176 (98,3)	0,23 (0,16; 0,26)	169	167 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,50; 0,76) <0,0001	
≥ 3 Monate	108	104 (96,3)	0,26 (0,23; 0,39)	99	98 (99,0)	0,10 (0,07; 0,16)	0,54 (0,40; 0,72) <0,0001	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,5441
ja	9	9 (100,0)	0,56 (0,03; 2,56)	10	9 (90,0)	0,13 (0,03; 0,20)	0,32 (0,11; 0,95) 0,0347	
nein	278	271 (97,5)	0,26 (0,20; 0,26)	258	256 (99,2)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,49; 0,70) <0,0001	
Vorherige adjuvante Therapie								0,6221
ja	21	21 (100,0)	0,26 (0,07; 0,43)	18	18 (100,0)	0,11 (0,07; 0,13)	0,44 (0,22; 0,89) 0,0199	

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

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
Jegliches UE Subgruppen	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) (4)}
nein	266	259 (97,4)	0,26 (0,20; 0,26)	250	247 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,49; 0,71) <0,0001	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,7067
ja	120	115 (95,8)	0,25 (0,13; 0,26)	105	104 (99,0)	0,10 (0,07; 0,10)	0,59 (0,45; 0,77) <0,0001	
nein	167	165 (98,8)	0,26 (0,20; 0,26)	163	161 (98,8)	0,13 (0,10; 0,16)	0,57 (0,46; 0,72) <0,0001	
Therapielinie I								0,4647
Zweitlinie	251	245 (97,6)	0,26 (0,20; 0,26)	239	236 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,48; 0,69) <0,0001	
Drittlinie	35	34 (97,1)	0,26 (0,13; 0,30)	29	29 (100,0)	0,16 (0,10; 0,20)	0,65 (0,39; 1,09) 0,1038	
andere	1	1 (100,0)	0,62 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Therapielinie II								0,4920
Zweitlinie	251	245 (97,6)	0,26 (0,20; 0,26)	239	236 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,48; 0,69) <0,0001	
Drittlinie / andere	36	35 (97,2)	0,26 (0,13; 0,30)	29	29 (100,0)	0,16 (0,10; 0,20)	0,64 (0,38; 1,06) 0,0866	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,1900*
positiv	121	118 (97,5)	0,26 (0,13; 0,26)	115	114 (99,1)	0,10 (0,07; 0,13)	0,52 (0,39; 0,68) <0,0001	
negativ	106	103 (97,2)	0,23 (0,13; 0,26)	92	90 (97,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,66 (0,49; 0,88) 0,0047	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,3745

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	93	91 (97,8)	0,26 (0,13; 0,36)	79	78 (98,7)	0,10 (0,07; 0,13)	0,52 (0,38; 0,72) <0,0001	
negativ	134	130 (97,0)	0,23 (0,13; 0,26)	128	126 (98,4)	0,10 (0,10; 0,13)	0,62 (0,48; 0,79) 0,0002	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,5223
positiv	84	82 (97,6)	0,26 (0,10; 0,26)	72	71 (98,6)	0,10 (0,07; 0,13)	0,55 (0,39; 0,77) 0,0003	
negativ	143	139 (97,2)	0,23 (0,13; 0,26)	135	133 (98,5)	0,10 (0,10; 0,13)	0,60 (0,47; 0,76) <0,0001	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,1898*
Paclitaxel	67	67 (100,0)	0,26 (0,10; 0,36)	64	64 (100,0)	0,13 (0,10; 0,20)	0,68 (0,48; 0,96) 0,0274	
andere	220	213 (96,8)	0,26 (0,20; 0,26)	204	201 (98,5)	0,10 (0,10; 0,13)	0,55 (0,45; 0,68) <0,0001	
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentrales Nervensystem</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.</p> <p>(2) Unstratifizierter Log-rank Test.</p> <p>(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>(4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt jegliches UEZu den Subgruppenanalysen bzgl. Der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. Der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. Weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

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

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II und EGFR-Mutationsstatus II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II und EGFR-Mutationsstatus II ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenanalysen nach Krankheitsstadium, EGFR-Mutationsstatus I, K-RAS-Mutationsstatus I, K-RAS-Mutationsstatus II, MET-Rezeptorstatus I, MET-Rezeptorstatus II, ZNS-Metastasen, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I und Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Krankheitsstadium, EGFR-Mutationsstatus I, ZNS-Metastasen, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung und Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenmerkmale K-RAS-Mutationsstatus I, K-RAS-Mutationsstatus II, MET-Rezeptorstatus I und MET-Rezeptorstatus II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahlen für die Subgruppen positiv (Subgruppenmerkmal: K-RAS-Mutationsstatus I), positiv (Subgruppenmerkmal: K-RAS-Mutationsstatus II), positiv sowie nicht nachgewiesen (Subgruppenmerkmal: MET-Rezeptorstatus I) und positiv (Subgruppenmerkmal: MET-Rezeptorstatus II) waren klein.

Für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

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

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

Tabelle 4-64: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
UE Grad 3-4 Subgruppen	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	287	153 (53,3)	5,49 (3,68; 8,02)	268	192 (71,6)	0,66 (0,39; 1,25)	0,43 (0,35; 0,54) ⁽¹⁾ <0,0001 ⁽²⁾	
Region I								0,5980
USA/Kanada	104	57 (54,8)	5,49 (2,76; 14,16)	94	65 (69,1)	0,43 (0,26; 1,22)	0,40 (0,27; 0,58) <0,0001	
Europa	131	66 (50,4)	5,95 (2,92; 19,35)	130	90 (69,2)	1,51 (0,59; 3,12)	0,49 (0,35; 0,68) <0,0001	
Rest der Welt	52	30 (57,7)	3,68 (1,77; 7,56)	44	37 (84,1)	0,26 (0,26; 1,15)	0,39 (0,24; 0,64) 0,0002	
Region II								0,3037
Europa	131	66 (50,4)	5,95 (2,92; 19,35)	130	90 (69,2)	1,51 (0,59; 3,12)	0,49 (0,35; 0,68) <0,0001	
Nicht-Europa	156	87 (55,8)	4,24 (2,76; 9,99)	138	102 (73,9)	0,39 (0,26; 0,66)	0,38 (0,28; 0,51) <0,0001	
Altersgruppe I								0,3307
< 65 Jahre	182	99 (54,4)	4,86 (2,89; 9,99)	144	99 (68,8)	0,72 (0,39; 1,84)	0,48 (0,36; 0,64) <0,0001	
≥ 65 Jahre	105	54 (51,4)	5,95 (2,92; 21,03)	124	93 (75,0)	0,49 (0,26; 1,45)	0,39 (0,28; 0,55) <0,0001	
Altersgruppe II								0,2960
< 75 Jahre	267	143 (53,6)	4,86 (3,35; 8,02)	249	178 (71,5)	0,72 (0,39; 1,45)	0,45 (0,35; 0,56) <0,0001	

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

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
UE Grad 3-4 Subgruppen	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) (4)}
≥ 75 Jahre	20	10 (50,0)	5,49 (1,18; 21,03)	19	14 (73,7)	0,26 (0,26; 4,93)	0,29 (0,12; 0,70) 0,0053	
Altersgruppe III								0,4511
< 65 Jahre	182	99 (54,4)	4,86 (2,89; 9,99)	144	99 (68,8)	0,72 (0,39; 1,84)	0,48 (0,36; 0,64) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	44 (51,8)	5,95 (2,76; N.A.)	105	79 (75,2)	0,53 (0,26; 1,81)	0,41 (0,28; 0,60) <0,0001	
≥ 75 Jahre	20	10 (50,0)	5,49 (1,18; 21,03)	19	14 (73,7)	0,26 (0,26; 4,93)	0,29 (0,12; 0,70) 0,0053	
Altersgruppe IV								0,5360
< 65 Jahre	182	99 (54,4)	4,86 (2,89; 9,99)	144	99 (68,8)	0,72 (0,39; 1,84)	0,48 (0,36; 0,64) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	44 (51,8)	5,95 (2,76; N.A.)	105	79 (75,2)	0,53 (0,26; 1,81)	0,41 (0,28; 0,60) <0,0001	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	10 (50,0)	5,49 (1,18; 21,03)	18	13 (72,2)	0,34 (0,26; 4,93)	0,30 (0,12; 0,74) 0,0088	
≥ 85 Jahre	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	0,10 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,9190
männlich	148	74 (50,0)	7,56 (3,71; 15,05)	154	109 (70,8)	1,18 (0,49; 2,10)	0,41 (0,30; 0,56) <0,0001	
weiblich	139	79 (56,8)	3,81 (2,37; 7,13)	114	83 (72,8)	0,30 (0,26; 0,82)	0,44 (0,32; 0,60) <0,0001	
Ethnie I								0,0446**

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
weiß	262	140 (53,4)	5,49 (3,68; 8,02)	244	169 (69,3)	1,12 (0,49; 1,81)	0,47 (0,37; 0,59) <0,0001	
afroame- rikanisch	7	5 (71,4)	1,18 (0,16; 9,99)	9	8 (88,9)	0,26 (0,07; 0,43)	0,32 (0,09; 1,11) 0,0644	
asiatisch	9	3 (33,3)	N.A. (0,39; N.A.)	8	8 (100,0)	0,26 (0,03; 0,26)	0,11 (0,03; 0,44) 0,0007	
andere	9	5 (55,6)	3,81 (0,16; N.A.)	7	7 (100,0)	0,26 (0,23; 0,53)	0,28 (0,08; 0,94) 0,0324	
Ethnie II								0,0068**
weiß	262	140 (53,4)	5,49 (3,68; 8,02)	244	169 (69,3)	1,12 (0,49; 1,81)	0,47 (0,37; 0,59) <0,0001	
andere	25	13 (52,0)	3,81 (1,18; N.A.)	24	23 (95,8)	0,26 (0,23; 0,26)	0,20 (0,09; 0,41) <0,0001	
ECOG Performance Status I								0,0142**
0	83	30 (36,1)	19,35 (6,21; N.A.)	89	64 (71,9)	1,25 (0,43; 2,89)	0,26 (0,17; 0,42) <0,0001	
1	204	123 (60,3)	3,61 (2,23; 5,95)	178	127 (71,3)	0,51 (0,30; 1,18)	0,51 (0,39; 0,65) <0,0001	
ECOG Performance Status II								0,0151**
0	83	30 (36,1)	19,35 (6,21; N.A.)	89	64 (71,9)	1,25 (0,43; 2,89)	0,26 (0,17; 0,42) <0,0001	
≥ 1	204	123 (60,3)	3,61 (2,23; 5,95)	179	128 (71,5)	0,49 (0,26; 1,15)	0,50 (0,39; 0,65) <0,0001	
Krankheitsstadium								0,8263

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
IIIB	20	11 (55,0)	6,21 (0,82; N.A.)	22	17 (77,3)	0,69 (0,26; 6,57)	0,50 (0,23; 1,07) 0,0716	
IV	267	142 (53,2)	4,86 (3,61; 9,99)	246	175 (71,1)	0,56 (0,39; 1,25)	0,43 (0,34; 0,54) <0,0001	
EGFR-Mutationsstatus I								0,5771
positiv	43	26 (60,5)	2,76 (1,74; 9,99)	38	30 (78,9)	0,26 (0,26; 1,18)	0,42 (0,24; 0,72) 0,0028	
nicht nachgewiesen	164	82 (50,0)	6,74 (3,88; 14,16)	155	111 (71,6)	0,59 (0,33; 1,68)	0,40 (0,29; 0,53) <0,0001	
unbekannt	80	45 (56,3)	4,24 (2,00; 13,08)	75	51 (68,0)	1,15 (0,39; 3,55)	0,51 (0,34; 0,77) 0,0014	
EGFR-Mutationsstatus II								0,9778
positiv	43	26 (60,5)	2,76 (1,74; 9,99)	38	30 (78,9)	0,26 (0,26; 1,18)	0,42 (0,24; 0,72) 0,0028	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	244	127 (52,0)	5,95 (3,75; 12,29)	230	162 (70,4)	0,85 (0,43; 1,68)	0,43 (0,34; 0,55) <0,0001	
ALK-Translokationsstatus I								0,7536
positiv	13	8 (61,5)	9,99 (0,72; N.A.)	7	5 (71,4)	0,26 (0,10; N.A.)	0,28 (0,08; 1,00) 0,0402	
nicht nachgewiesen	110	62 (56,4)	4,37 (2,76; 7,98)	119	83 (69,7)	0,49 (0,30; 1,45)	0,46 (0,33; 0,65) <0,0001	
unbekannt	164	83 (50,6)	5,95 (2,89; 13,24)	142	104 (73,2)	0,92 (0,39; 1,81)	0,43 (0,32; 0,58) <0,0001	
ALK-Translokationsstatus II								0,4591

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

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
UE Grad 3-4 Subgruppen	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) (4)}
positiv	13	8 (61,5)	9,99 (0,72; N.A.)	7	5 (71,4)	0,26 (0,10; N.A.)	0,28 (0,08; 1,00) 0,0402	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	274	145 (52,9)	4,67 (3,61; 7,98)	261	187 (71,6)	0,72 (0,39; 1,28)	0,44 (0,35; 0,55) <0,0001	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,2880
positiv	27	19 (70,4)	2,37 (0,85; 6,21)	32	23 (71,9)	1,15 (0,26; 2,89)	0,71 (0,39; 1,31) 0,2844	
nicht nachgewiesen	58	28 (48,3)	4,37 (1,87; N.A.)	53	34 (64,2)	0,82 (0,26; 3,71)	0,52 (0,31; 0,87) 0,0149	
unbekannt	202	106 (52,5)	5,95 (3,71; 13,08)	183	135 (73,8)	0,49 (0,30; 1,18)	0,39 (0,30; 0,50) <0,0001	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,1535*
positiv	27	19 (70,4)	2,37 (0,85; 6,21)	32	23 (71,9)	1,15 (0,26; 2,89)	0,71 (0,39; 1,31) 0,2844	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	260	134 (51,5)	5,95 (3,71; 12,29)	236	169 (71,6)	0,56 (0,33; 1,25)	0,41 (0,32; 0,52) <0,0001	
MET-Rezeptorstatus I								0,6542
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	2 (100,0)	0,34 (0,26; 0,43)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0896	
nicht nachgewiesen	5	3 (60,0)	3,35 (0,89; 3,35)	3	2 (66,7)	1,97 (0,13; N.A.)	0,91 (0,15; 5,58) 0,9213	
unbekannt	280	149 (53,2)	5,49 (3,68; 9,99)	263	188 (71,5)	0,66 (0,39; 1,25)	0,43 (0,35; 0,54) <0,0001	

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

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
UE Grad 3-4 Subgruppen	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) (4)}
MET-Rezeptorstatus II								0,5651
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	2 (100,0)	0,34 (0,26; 0,43)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0896	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	285	152 (53,3)	5,49 (3,68; 8,02)	266	190 (71,4)	0,66 (0,39; 1,28)	0,44 (0,35; 0,54) <0,0001	
Zelltyp NSCLC								0,8546
Adenokarzinom	263	143 (54,4)	4,63 (3,35; 7,56)	253	184 (72,7)	0,56 (0,33; 1,18)	0,43 (0,35; 0,54) <0,0001	
andere	24	10 (41,7)	21,03 (1,48; N.A.)	15	8 (53,3)	5,16 (0,26; 8,97)	0,49 (0,19; 1,29) 0,1441	
Raucher								0,5459
ja	228	122 (53,5)	5,68 (3,61; 9,99)	209	148 (70,8)	0,89 (0,46; 1,61)	0,45 (0,35; 0,57) <0,0001	
andere	59	31 (52,5)	3,81 (2,23; 19,35)	59	44 (74,6)	0,30 (0,26; 1,08)	0,41 (0,25; 0,65) 0,0001	
ZNS-Metastasen								0,5440
ja	33	16 (48,5)	4,86 (2,23; N.A.)	34	25 (73,5)	0,51 (0,26; 4,40)	0,34 (0,18; 0,66) 0,0009	
nein	254	137 (53,9)	5,49 (3,25; 9,99)	234	167 (71,4)	0,66 (0,36; 1,45)	0,45 (0,35; 0,56) <0,0001	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,0002**
< 1 Jahr	172	103 (59,9)	2,89 (1,77; 5,49)	162	107 (66,0)	1,12 (0,49; 2,63)	0,61 (0,47; 0,81) 0,0008	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
andere	115	50 (43,5)	13,08 (5,68; 21,03)	106	85 (80,2)	0,39 (0,26; 1,12)	0,25 (0,17; 0,36) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,0016**
< 3 Monate	179	103 (57,5)	2,92 (1,84; 6,74)	169	111 (65,7)	1,15 (0,49; 2,46)	0,60 (0,46; 0,79) 0,0004	
3 - 6 Monate	58	26 (44,8)	9,99 (4,24; N.A.)	52	41 (78,8)	0,28 (0,26; 1,97)	0,29 (0,17; 0,48) <0,0001	
> 6 Monate	50	24 (48,0)	12,29 (4,37; N.A.)	47	40 (85,1)	0,39 (0,26; 1,12)	0,23 (0,13; 0,39) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,0004**
< 3 Monate	179	103 (57,5)	2,92 (1,84; 6,74)	169	111 (65,7)	1,15 (0,49; 2,46)	0,60 (0,46; 0,79) 0,0004	
≥ 3 Monate	108	50 (46,3)	9,99 (4,67; 21,03)	99	81 (81,8)	0,30 (0,26; 0,82)	0,26 (0,18; 0,37) <0,0001	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,9076
ja	9	5 (55,6)	8,02 (0,72; N.A.)	10	6 (60,0)	2,94 (0,26; 5,16)	0,27 (0,06; 1,16) 0,0647	
nein	278	148 (53,2)	4,86 (3,61; 9,99)	258	186 (72,1)	0,56 (0,36; 1,22)	0,43 (0,35; 0,54) <0,0001	
Vorherige adjuvante Therapie								0,6974
ja	21	10 (47,6)	9,99 (0,89; N.A.)	18	14 (77,8)	0,30 (0,26; 4,93)	0,39 (0,17; 0,91) 0,0261	
nein	266	143 (53,8)	4,86 (3,61; 7,98)	250	178 (71,2)	0,66 (0,43; 1,25)	0,44 (0,35; 0,55) <0,0001	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,9382
ja	120	56 (46,7)	6,97 (4,24; 19,02)	105	69 (65,7)	1,15 (0,39; 3,42)	0,42 (0,29; 0,60) <0,0001	
nein	167	97 (58,1)	3,61 (2,33; 7,56)	163	123 (75,5)	0,53 (0,30; 1,18)	0,45 (0,34; 0,59) <0,0001	
Therapielinie I								0,5383
Zweitlinie	251	132 (52,6)	5,95 (3,75; 9,99)	239	170 (71,1)	0,72 (0,39; 1,51)	0,42 (0,33; 0,53) <0,0001	
Drittlinie	35	21 (60,0)	2,23 (0,89; N.A.)	29	22 (75,9)	0,39 (0,26; 1,54)	0,52 (0,28; 0,95) 0,0405	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Therapielinie II								0,6958
Zweitlinie	251	132 (52,6)	5,95 (3,75; 9,99)	239	170 (71,1)	0,72 (0,39; 1,51)	0,42 (0,33; 0,53) <0,0001	
Drittlinie / andere	36	21 (58,3)	2,23 (0,89; N.A.)	29	22 (75,9)	0,39 (0,26; 1,54)	0,50 (0,27; 0,91) 0,0281	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,8809
positiv	121	65 (53,7)	9,99 (2,76; 15,05)	115	85 (73,9)	0,82 (0,43; 1,68)	0,40 (0,29; 0,57) <0,0001	
negativ	106	50 (47,2)	7,56 (2,89; 19,35)	92	66 (71,7)	0,38 (0,26; 1,18)	0,38 (0,26; 0,56) <0,0001	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,9243
positiv	93	50 (53,8)	9,99 (3,35; 15,05)	79	59 (74,7)	1,12 (0,46; 3,52)	0,38 (0,25; 0,56) <0,0001	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
negativ	134	65 (48,5)	7,56 (2,76; 19,35)	128	92 (71,9)	0,43 (0,26; 1,15)	0,41 (0,29; 0,56) <0,0001	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,3653
positiv	84	44 (52,4)	9,99 (3,35; 19,02)	72	57 (79,2)	1,00 (0,30; 2,10)	0,32 (0,21; 0,49) <0,0001	
negativ	143	71 (49,7)	7,56 (2,76; 16,36)	135	94 (69,6)	0,43 (0,26; 1,18)	0,44 (0,32; 0,60) <0,0001	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,5543
Paclitaxel	67	40 (59,7)	4,67 (1,77; 9,99)	64	51 (79,7)	0,30 (0,26; 1,12)	0,35 (0,23; 0,55) <0,0001	
andere	220	113 (51,4)	5,49 (3,25; 13,08)	204	141 (69,1)	0,85 (0,43; 1,91)	0,46 (0,36; 0,59) <0,0001	
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentrales Nervensystem</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt UE Grad 3-4Zu den Subgruppenanalysen bzgl. Der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. Der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. Weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach Ethnie I, Ethnie II, ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie I zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahl in der Subgruppe afroamerikanisch war klein.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie II, ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenanalyse nach K-RAS-Mutationsstatus II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal K-RAS-Mutationsstatus II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahl in der Subgruppe positiv war jedoch klein.

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

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

Tabelle 4-65: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
SUE Subgruppen	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95% KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	287	134 (46,7)	9,99 (5,03; 15,05)	268	111 (41,4)	7,03 (4,93; 10,64)	0,93 (0,72; 1,21) ⁽¹⁾ 0,6046 ⁽²⁾	
Region I								0,4779
USA/Kanada	104	48 (46,2)	9,99 (4,70; N.A.)	94	34 (36,2)	8,80 (4,50; N.A.)	0,91 (0,58; 1,44) 0,6952	
Europa	131	63 (48,1)	8,02 (3,71; 21,03)	130	52 (40,0)	8,97 (4,67; 12,94)	1,09 (0,75; 1,60) 0,6491	
Rest der Welt	52	23 (44,2)	13,73 (2,89; N.A.)	44	25 (56,8)	4,83 (2,40; 12,45)	0,68 (0,38; 1,21) 0,1850	
Region II								0,2701
Europa	131	63 (48,1)	8,02 (3,71; 21,03)	130	52 (40,0)	8,97 (4,67; 12,94)	1,09 (0,75; 1,60) 0,6491	
Nicht-Europa	156	71 (45,5)	9,99 (5,68; 19,02)	138	59 (42,8)	6,47 (4,50; 12,45)	0,81 (0,57; 1,16) 0,2555	
Altersgruppe I								0,6555
< 65 Jahre	182	86 (47,3)	9,99 (4,37; 16,36)	144	58 (40,3)	8,97 (4,83; N.A.)	1,01 (0,72; 1,42) 0,9672	
≥ 65 Jahre	105	48 (45,7)	9,99 (3,78; 21,03)	124	53 (42,7)	6,47 (4,07; 12,45)	0,84 (0,56; 1,25) 0,3922	
Altersgruppe II								0,9141
< 75 Jahre	267	124 (46,4)	9,99 (5,68; 15,05)	249	102 (41,0)	7,26 (4,93; 10,64)	0,93 (0,71; 1,22) 0,6159	

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
≥ 75 Jahre	20	10 (50,0)	3,78 (1,12; 21,03)	19	9 (47,4)	4,93 (1,22; N.A.)	0,97 (0,39; 2,46) 0,9612	
Altersgruppe III								0,8957
< 65 Jahre	182	86 (47,3)	9,99 (4,37; 16,36)	144	58 (40,3)	8,97 (4,83; N.A.)	1,01 (0,72; 1,42) 0,9672	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	38 (44,7)	9,99 (4,01; N.A.)	105	44 (41,9)	6,47 (4,07; 12,45)	0,81 (0,51; 1,27) 0,3491	
≥ 75 Jahre	20	10 (50,0)	3,78 (1,12; 21,03)	19	9 (47,4)	4,93 (1,22; N.A.)	0,97 (0,39; 2,46) 0,9612	
Altersgruppe IV								0,8920
< 65 Jahre	182	86 (47,3)	9,99 (4,37; 16,36)	144	58 (40,3)	8,97 (4,83; N.A.)	1,01 (0,72; 1,42) 0,9672	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	38 (44,7)	9,99 (4,01; N.A.)	105	44 (41,9)	6,47 (4,07; 12,45)	0,81 (0,51; 1,27) 0,3491	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	10 (50,0)	3,78 (1,12; 21,03)	18	8 (44,4)	4,93 (1,22; N.A.)	1,10 (0,42; 2,85) 0,8417	
≥ 85 Jahre	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	0,10 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,8573
männlich	148	67 (45,3)	11,96 (5,95; 16,36)	154	63 (40,9)	7,26 (4,83; 10,64)	0,84 (0,59; 1,21) 0,3525	
weiblich	139	67 (48,2)	8,02 (3,35; N.A.)	114	48 (42,1)	6,64 (3,61; N.A.)	1,01 (0,69; 1,47) 0,9609	
Ethnie I								0,1628*

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
weiß	262	126 (48,1)	9,99 (4,37; 15,05)	244	98 (40,2)	7,26 (5,03; 10,64)	1,01 (0,77; 1,33) 0,9233	
afroamerikanisch	7	5 (71,4)	3,45 (0,16; 9,99)	9	5 (55,6)	3,42 (0,07; N.A.)	0,95 (0,27; 3,32) 0,9357	
asiatisch	9	2 (22,2)	N.A. (2,14; N.A.)	8	3 (37,5)	4,07 (0,13; N.A.)	0,38 (0,06; 2,31) 0,2740	
andere	9	1 (11,1)	N.A. (0,16; N.A.)	7	5 (71,4)	3,22 (0,23; N.A.)	0,16 (0,02; 1,39) 0,0586	
Ethnie II								0,0496**
weiß	262	126 (48,1)	9,99 (4,37; 15,05)	244	98 (40,2)	7,26 (5,03; 10,64)	1,01 (0,77; 1,33) 0,9233	
andere	25	8 (32,0)	9,99 (3,45; N.A.)	24	13 (54,2)	3,42 (0,53; N.A.)	0,43 (0,18; 1,05) 0,0565	
ECOG Performance Status I								0,0149**
0	83	24 (28,9)	19,35 (11,96; N.A.)	89	37 (41,6)	7,26 (4,21; N.A.)	0,49 (0,29; 0,84) 0,0082	
1	204	110 (53,9)	4,70 (3,15; 10,84)	178	74 (41,6)	7,03 (4,83; 10,64)	1,13 (0,84; 1,53) 0,4149	
ECOG Performance Status II								0,0144**
0	83	24 (28,9)	19,35 (11,96; N.A.)	89	37 (41,6)	7,26 (4,21; N.A.)	0,49 (0,29; 0,84) 0,0082	
≥ 1	204	110 (53,9)	4,70 (3,15; 10,84)	179	74 (41,3)	7,03 (4,83; 10,64)	1,14 (0,84; 1,54) 0,4029	
Krankheitsstadium								0,9808

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
IIIB	20	9 (45,0)	10,84 (0,99; N.A.)	22	9 (40,9)	10,64 (4,60; N.A.)	0,93 (0,36; 2,39) 0,8848	
IV	267	125 (46,8)	9,99 (5,03; 15,05)	246	102 (41,5)	7,03 (4,83; 9,00)	0,94 (0,72; 1,22) 0,6273	
EGFR-Mutationsstatus I								0,8618
positiv	43	20 (46,5)	9,99 (1,87; N.A.)	38	19 (50,0)	4,21 (1,74; N.A.)	0,82 (0,43; 1,57) 0,5564	
nicht nachgewiesen	164	72 (43,9)	11,96 (5,03; 21,03)	155	60 (38,7)	7,26 (5,03; 12,45)	0,94 (0,66; 1,34) 0,7406	
unbekannt	80	42 (52,5)	9,59 (2,89; 13,73)	75	32 (42,7)	6,47 (3,71; N.A.)	0,97 (0,60; 1,56) 0,8876	
EGFR-Mutationsstatus II								0,6129
positiv	43	20 (46,5)	9,99 (1,87; N.A.)	38	19 (50,0)	4,21 (1,74; N.A.)	0,82 (0,43; 1,57) 0,5564	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	244	114 (46,7)	10,84 (5,03; 15,05)	230	92 (40,0)	7,26 (5,03; 12,45)	0,96 (0,72; 1,27) 0,7503	
ALK-Translokationsstatus I								0,3148
positiv	13	8 (61,5)	9,99 (1,12; N.A.)	7	1 (14,3)	N.A. (0,23; N.A.)	2,24 (0,26; 19,67) 0,4537	
nicht nachgewiesen	110	53 (48,2)	8,02 (3,75; 19,35)	119	44 (37,0)	9,00 (4,60; N.A.)	1,13 (0,75; 1,71) 0,5437	
unbekannt	164	73 (44,5)	13,08 (4,24; N.A.)	142	66 (46,5)	7,03 (4,07; 10,64)	0,79 (0,56; 1,12) 0,1841	
ALK-Translokationsstatus II								0,3276

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	13	8 (61,5)	9,99 (1,12; N.A.)	7	1 (14,3)	N.A. (0,23; N.A.)	2,24 (0,26; 19,67) 0,4537	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	274	126 (46,0)	10,84 (5,03; 16,36)	261	110 (42,1)	7,03 (4,93; 10,64)	0,93 (0,71; 1,20) 0,5710	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,3718
positiv	27	15 (55,6)	3,25 (0,95; N.A.)	32	16 (50,0)	4,07 (1,22; N.A.)	0,98 (0,48; 1,99) 0,9707	
nicht nachgewiesen	58	26 (44,8)	11,96 (1,87; N.A.)	53	17 (32,1)	N.A. (4,21; N.A.)	1,43 (0,77; 2,64) 0,2558	
unbekannt	202	93 (46,0)	10,84 (7,82; 16,36)	183	78 (42,6)	7,26 (5,68; 10,64)	0,83 (0,61; 1,13) 0,2385	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,8742
positiv	27	15 (55,6)	3,25 (0,95; N.A.)	32	16 (50,0)	4,07 (1,22; N.A.)	0,98 (0,48; 1,99) 0,9707	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	260	119 (45,8)	10,84 (7,82; 16,36)	236	95 (40,3)	8,80 (5,68; 10,64)	0,94 (0,71; 1,24) 0,6440	
MET-Rezeptorstatus I								0,5155
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
nicht nachgewiesen	5	3 (60,0)	3,35 (0,03; 3,35)	3	1 (33,3)	7,26 (N.A.; N.A.)	>99,99 (<0,01; N.A.) 0,0792	
unbekannt	280	130 (46,4)	10,84 (5,68; 16,36)	263	110 (41,8)	7,03 (4,83; 10,64)	0,91 (0,70; 1,18) 0,4593	
MET-Rezeptorstatus II								0,9757

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,3173	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	285	133 (46,7)	9,99 (5,68; 15,05)	266	111 (41,7)	7,03 (4,93; 10,64)	0,92 (0,71; 1,19) 0,5405	
Zelltyp NSCLC								0,8658
Adenokarzinom	263	124 (47,1)	9,99 (5,03; 13,73)	253	106 (41,9)	7,03 (4,83; 10,64)	0,94 (0,72; 1,23) 0,6493	
andere	24	10 (41,7)	21,03 (2,10; N.A.)	15	5 (33,3)	8,97 (0,82; 8,97)	1,02 (0,34; 3,07) 0,9802	
Raucher								0,1376*
ja	228	111 (48,7)	9,99 (4,37; 13,73)	209	82 (39,2)	8,80 (5,68; 12,45)	1,03 (0,77; 1,38) 0,8548	
andere	59	23 (39,0)	19,35 (3,45; 19,35)	59	29 (49,2)	3,88 (2,53; 7,03)	0,68 (0,39; 1,19) 0,1753	
ZNS-Metastasen								0,6954
ja	33	17 (51,5)	5,03 (2,10; 16,36)	34	14 (41,2)	4,83 (1,74; N.A.)	1,04 (0,50; 2,16) 0,9066	
nein	254	117 (46,1)	10,84 (5,95; 19,02)	234	97 (41,5)	7,26 (4,93; 10,64)	0,92 (0,70; 1,22) 0,5713	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,0581*
< 1 Jahr	172	94 (54,7)	4,24 (2,33; 9,99)	162	69 (42,6)	5,68 (4,07; 10,64)	1,19 (0,87; 1,63) 0,2824	
andere	115	40 (34,8)	16,36 (13,08; N.A.)	106	42 (39,6)	8,80 (4,93; 12,94)	0,59 (0,37; 0,93) 0,0223	

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,3046
< 3 Monate	179	93 (52,0)	4,37 (2,89; 10,84)	169	71 (42,0)	5,68 (4,21; 8,97)	1,15 (0,84; 1,58) 0,3703	
3 - 6 Monate	58	22 (37,9)	13,73 (9,59; N.A.)	52	22 (42,3)	9,00 (4,93; 12,45)	0,65 (0,35; 1,20) 0,1640	
> 6 Monate	50	19 (38,0)	21,03 (9,10; N.A.)	47	18 (38,3)	12,94 (4,67; 12,94)	0,61 (0,30; 1,22) 0,1538	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,1245*
< 3 Monate	179	93 (52,0)	4,37 (2,89; 10,84)	169	71 (42,0)	5,68 (4,21; 8,97)	1,15 (0,84; 1,58) 0,3703	
≥ 3 Monate	108	41 (38,0)	13,73 (9,99; N.A.)	99	40 (40,4)	9,00 (5,03; 12,45)	0,61 (0,39; 0,98) 0,0378	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,5981
ja	9	5 (55,6)	8,02 (1,12; N.A.)	10	3 (30,0)	N.A. (0,72; N.A.)	1,20 (0,28; 5,20) 0,8068	
nein	278	129 (46,4)	10,84 (5,03; 16,36)	258	108 (41,9)	7,03 (4,93; 10,64)	0,92 (0,71; 1,20) 0,5386	
Vorherige adjuvante Therapie								0,8402
ja	21	9 (42,9)	9,99 (0,89; N.A.)	18	6 (33,3)	N.A. (0,95; N.A.)	1,08 (0,37; 3,11) 0,8955	
nein	266	125 (47,0)	9,99 (5,03; 15,05)	250	105 (42,0)	7,03 (4,83; 10,64)	0,93 (0,71; 1,21) 0,5829	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,6953

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
ja	120	53 (44,2)	11,53 (4,37; 19,35)	105	40 (38,1)	7,03 (4,50; N.A.)	0,96 (0,63; 1,46) 0,8570	
nein	167	81 (48,5)	9,99 (3,71; 15,05)	163	71 (43,6)	7,26 (4,60; 10,64)	0,93 (0,67; 1,29) 0,6558	
Therapielinie I								0,6881
Zweitlinie	251	117 (46,6)	10,84 (5,68; 16,36)	239	98 (41,0)	7,26 (4,93; 10,64)	0,90 (0,69; 1,19) 0,4790	
Drittlinie	35	17 (48,6)	4,37 (1,18; N.A.)	29	13 (44,8)	4,60 (1,71; N.A.)	1,18 (0,57; 2,43) 0,6604	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Therapielinie II								0,8248
Zweitlinie	251	117 (46,6)	10,84 (5,68; 16,36)	239	98 (41,0)	7,26 (4,93; 10,64)	0,90 (0,69; 1,19) 0,4790	
Drittlinie / andere	36	17 (47,2)	4,37 (1,18; N.A.)	29	13 (44,8)	4,60 (1,71; N.A.)	1,12 (0,54; 2,31) 0,7590	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,4181
positiv	121	59 (48,8)	11,53 (4,70; N.A.)	115	50 (43,5)	8,80 (4,21; 12,94)	0,83 (0,56; 1,24) 0,3680	
negativ	106	47 (44,3)	10,84 (3,88; 19,35)	92	36 (39,1)	10,64 (3,42; N.A.)	1,00 (0,64; 1,56) 0,9969	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,0163**
positiv	93	43 (46,2)	13,08 (9,10; N.A.)	79	40 (50,6)	4,93 (3,61; 9,00)	0,58 (0,36; 0,91) 0,0174	

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
negativ	134	63 (47,0)	10,84 (2,89; 19,35)	128	46 (35,9)	10,64 (7,03; N.A.)	1,22 (0,83; 1,80) 0,3063	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,0049**
positiv	84	38 (45,2)	13,08 (7,82; N.A.)	72	39 (54,2)	4,60 (2,53; 8,97)	0,52 (0,32; 0,84) 0,0060	
negativ	143	68 (47,6)	11,53 (2,89; 19,35)	135	47 (34,8)	10,64 (7,03; N.A.)	1,26 (0,86; 1,84) 0,2408	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,8710
Paclitaxel	67	31 (46,3)	9,99 (3,75; N.A.)	64	27 (42,2)	7,03 (3,29; N.A.)	0,89 (0,53; 1,52) 0,6873	
andere	220	103 (46,8)	9,99 (4,37; 16,36)	204	84 (41,2)	7,26 (4,67; 10,64)	0,95 (0,71; 1,28) 0,7370	
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentrales Nervensystem</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt SUEZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % zeigten sich heterogene Ergebnisse in den Subgruppen. Die Subgruppen negativ wiesen jeweils statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation auf. Die Subgruppen positiv zeigten jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab.

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

Zu weiteren Subgruppenanalysen

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

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie II ergaben sich für die Subgruppen statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenmerkmale ECOG Performance Status I und ECOG Performance Status II zeigten die Punktschätzer der Gesamtpopulation und der Subgruppen 0 in die gleiche Richtung.

Für die Subgruppenanalysen nach Ethnie I, Raucher, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Raucher ergaben sich für die Subgruppen statistisch nicht signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenmerkmale Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II zeigten die Punktschätzer der Gesamtpopulation und der Subgruppen andere (Subgruppenmerkmal: Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung) und ≥ 3 Monate (Subgruppenmerkmal: Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II) in die gleiche Richtung.

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

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

Tabelle 4-66: Hauptanalyse 1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Alle Patienten	287	48 (16,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	268	58 (21,6)	10,64 (8,97; N.A.)	0,60 (0,41; 0,89) ⁽¹⁾ 0,0103 ⁽²⁾	
Region I								0,2318
USA/Kanada	104	14 (13,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	94	18 (19,1)	8,80 (4,50; N.A.)	0,52 (0,25; 1,07) 0,0704	
Europa	131	24 (18,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	130	31 (23,8)	8,97 (7,10; 12,94)	0,58 (0,33; 1,02) 0,0552	
Rest der Welt	52	10 (19,2)	N.A. (13,73; N.A.)	44	9 (20,5)	15,70 (9,92; 15,70)	0,99 (0,39; 2,48) 0,9747	
Region II								0,9293
Europa	131	24 (18,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	130	31 (23,8)	8,97 (7,10; 12,94)	0,58 (0,33; 1,02) 0,0552	
Nicht-Europa	156	24 (15,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	138	27 (19,6)	15,70 (9,23; 15,70)	0,62 (0,35; 1,08) 0,0885	
Altersgruppe I								0,3436
< 65 Jahre	182	30 (16,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	144	26 (18,1)	10,64 (9,23; N.A.)	0,77 (0,45; 1,31) 0,3318	
≥ 65 Jahre	105	18 (17,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	124	32 (25,8)	12,94 (7,10; N.A.)	0,47 (0,26; 0,86) 0,0117	
Altersgruppe II								0,9358
< 75 Jahre	267	45 (16,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	249	54 (21,7)	10,64 (8,97; N.A.)	0,60 (0,40; 0,90) 0,0129	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
≥ 75 Jahre	20	3 (15,0)	N.A. (7,62; N.A.)	19	4 (21,1)	N.A. (3,45; N.A.)	0,66 (0,14; 3,04) 0,5885	
Altersgruppe III								0,6369
< 65 Jahre	182	30 (16,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	144	26 (18,1)	10,64 (9,23; N.A.)	0,77 (0,45; 1,31) 0,3318	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	15 (17,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	105	28 (26,7)	8,80 (7,10; 15,70)	0,46 (0,24; 0,87) 0,0149	
≥ 75 Jahre	20	3 (15,0)	N.A. (7,62; N.A.)	19	4 (21,1)	N.A. (3,45; N.A.)	0,66 (0,14; 3,04) 0,5885	
Altersgruppe IV								0,6363
< 65 Jahre	182	30 (16,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	144	26 (18,1)	10,64 (9,23; N.A.)	0,77 (0,45; 1,31) 0,3318	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	15 (17,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	105	28 (26,7)	8,80 (7,10; 15,70)	0,46 (0,24; 0,87) 0,0149	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	3 (15,0)	N.A. (7,62; N.A.)	18	3 (16,7)	N.A. (3,45; N.A.)	0,82 (0,16; 4,20) 0,8081	
≥ 85 Jahre	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	4,01 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,7634
männlich	148	26 (17,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	154	35 (22,7)	8,97 (8,54; N.A.)	0,54 (0,32; 0,92) 0,0220	
weiblich	139	22 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	114	23 (20,2)	15,70 (9,23; 15,70)	0,67 (0,37; 1,21) 0,1823	
Ethnie I								0,9803

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
weiß	262	45 (17,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	244	52 (21,3)	9,92 (8,80; N.A.)	0,62 (0,41; 0,94) 0,0229	
afroame- rikanisch	7	2 (28,6)	N.A. (0,26; N.A.)	9	2 (22,2)	N.A. (0,07; N.A.)	1,38 (0,19; 9,84) 0,7486	
asiatisch	9	0	N.A. (N.A.; N.A.)	8	4 (50,0)	6,37 (0,26; 15,70)	N.M.E. 0,0108	
andere	9	1 (11,1)	N.A. (0,16; N.A.)	7	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,3778	
Ethnie II								0,5729
weiß	262	45 (17,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	244	52 (21,3)	9,92 (8,80; N.A.)	0,62 (0,41; 0,94) 0,0229	
andere	25	3 (12,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	24	6 (25,0)	15,70 (6,37; 15,70)	0,38 (0,09; 1,56) 0,1636	
ECOG Performance Status I								0,1763*
0	83	8 (9,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	89	17 (19,1)	N.A. (8,54; N.A.)	0,34 (0,15; 0,82) 0,0121	
1	204	40 (19,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	178	41 (23,0)	10,64 (8,97; N.A.)	0,70 (0,44; 1,09) 0,1087	
ECOG Performance Status II								0,1749*
0	83	8 (9,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	89	17 (19,1)	N.A. (8,54; N.A.)	0,34 (0,15; 0,82) 0,0121	
≥ 1	204	40 (19,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	179	41 (22,9)	10,64 (8,97; N.A.)	0,70 (0,45; 1,09) 0,1107	
Krankheitsstadium								0,6276
IIIB	20	4 (20,0)	N.A. (7,20; N.A.)	22	4 (18,2)	12,94 (10,64; N.A.)	0,74 (0,18; 3,03) 0,6694	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
IV	267	44 (16,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	246	54 (22,0)	9,92 (8,80; N.A.)	0,60 (0,40; 0,90) 0,0120	
EGFR-Mutationsstatus I								0,3845
positiv	43	6 (14,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	38	14 (36,8)	8,80 (3,42; 15,70)	0,33 (0,13; 0,86) 0,0177	
nicht nachgewiesen	164	29 (17,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	155	30 (19,4)	10,64 (7,10; N.A.)	0,75 (0,45; 1,26) 0,2791	
unbekannt	80	13 (16,3)	N.A. (13,73; N.A.)	75	14 (18,7)	12,94 (8,97; N.A.)	0,55 (0,24; 1,23) 0,1396	
EGFR-Mutationsstatus II								0,1668*
positiv	43	6 (14,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	38	14 (36,8)	8,80 (3,42; 15,70)	0,33 (0,13; 0,86) 0,0177	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	244	42 (17,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	230	44 (19,1)	10,64 (8,97; N.A.)	0,68 (0,44; 1,06) 0,0846	
ALK-Translokationsstatus I								0,2374
positiv	13	3 (23,1)	N.A. (1,12; N.A.)	7	3 (42,9)	3,52 (0,13; 3,52)	0,36 (0,07; 1,87) 0,2049	
nicht nachgewiesen	110	18 (16,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	119	26 (21,8)	15,70 (6,80; 15,70)	0,59 (0,32; 1,10) 0,0950	
unbekannt	164	27 (16,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	142	29 (20,4)	10,64 (8,97; N.A.)	0,64 (0,37; 1,10) 0,1021	
ALK-Translokationsstatus II								0,1101*
positiv	13	3 (23,1)	N.A. (1,12; N.A.)	7	3 (42,9)	3,52 (0,13; 3,52)	0,36 (0,07; 1,87) 0,2049	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
nicht nachgewiesen/ unbekannt	274	45 (16,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	261	55 (21,1)	10,64 (8,97; N.A.)	0,61 (0,41; 0,92) 0,0173	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,5387
positiv	27	7 (25,9)	N.A. (3,22; N.A.)	32	6 (18,8)	8,54 (3,52; 8,54)	0,97 (0,32; 2,99) 0,9579	
nicht nachgewiesen	58	7 (12,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	53	14 (26,4)	N.A. (4,37; N.A.)	0,49 (0,20; 1,21) 0,1132	
unbekannt	202	34 (16,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	183	38 (20,8)	10,64 (8,97; N.A.)	0,59 (0,36; 0,95) 0,0277	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,3990
positiv	27	7 (25,9)	N.A. (3,22; N.A.)	32	6 (18,8)	8,54 (3,52; 8,54)	0,97 (0,32; 2,99) 0,9579	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	260	41 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	236	52 (22,0)	12,94 (8,97; N.A.)	0,56 (0,37; 0,85) 0,0064	
MET-Rezeptorstatus I								0,7168
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	1 (50,0)	N.A. (1,51; N.A.)	1,41 (0,08; 23,57) 0,8084	
nicht nachgewiesen	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
unbekannt	280	47 (16,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	263	57 (21,7)	10,64 (8,97; N.A.)	0,59 (0,40; 0,88) 0,0091	
MET-Rezeptorstatus II								0,4152

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	1 (50,0)	N.A. (1,51; N.A.)	1,41 (0,08; 23,57) 0,8084	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	285	47 (16,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	266	57 (21,4)	10,64 (8,97; N.A.)	0,59 (0,40; 0,88) 0,0092	
Zelltyp NSCLC								0,6254
Adenokarzinom	263	43 (16,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	253	56 (22,1)	12,94 (8,80; N.A.)	0,58 (0,39; 0,88) 0,0088	
andere	24	5 (20,8)	N.A. (5,42; N.A.)	15	2 (13,3)	8,97 (N.A.; N.A.)	1,02 (0,19; 5,48) 0,9810	
Raucher								0,4123
ja	228	40 (17,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	209	41 (19,6)	10,64 (8,80; N.A.)	0,67 (0,43; 1,06) 0,0832	
andere	59	8 (13,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	59	17 (28,8)	9,23 (4,37; N.A.)	0,45 (0,19; 1,04) 0,0547	
ZNS-Metastasen								0,6124
ja	33	4 (12,1)	N.A. (5,42; N.A.)	34	7 (20,6)	N.A. (4,67; N.A.)	0,37 (0,10; 1,44) 0,1368	
nein	254	44 (17,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	234	51 (21,8)	10,64 (8,97; N.A.)	0,63 (0,42; 0,96) 0,0296	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,0325**
< 1 Jahr	172	32 (18,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	162	28 (17,3)	10,64 (8,54; N.A.)	0,91 (0,54; 1,52) 0,7099	
andere	115	16 (13,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	106	30 (28,3)	12,94 (7,10; 15,70)	0,33 (0,18; 0,63) 0,0004	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,0047**
< 3 Monate	179	34 (19,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	169	30 (17,8)	9,92 (8,54; N.A.)	0,92 (0,56; 1,51) 0,7427	
3 - 6 Monate	58	9 (15,5)	N.A. (13,73; N.A.)	52	7 (13,5)	N.A. (10,64; N.A.)	0,80 (0,29; 2,26) 0,6778	
> 6 Monate	50	5 (10,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	47	21 (44,7)	9,23 (3,61; 15,70)	0,12 (0,04; 0,34) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,0282**
< 3 Monate	179	34 (19,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	169	30 (17,8)	9,92 (8,54; N.A.)	0,92 (0,56; 1,51) 0,7427	
≥ 3 Monate	108	14 (13,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	99	28 (28,3)	12,94 (9,23; 15,70)	0,29 (0,14; 0,57) 0,0002	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,9789
ja	9	3 (33,3)	N.A. (1,12; N.A.)	10	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,2063	
nein	278	45 (16,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	258	58 (22,5)	10,64 (8,80; N.A.)	0,56 (0,38; 0,84) 0,0047	
Vorherige adjuvante Therapie								0,6197
ja	21	2 (9,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	18	3 (16,7)	N.A. (3,55; N.A.)	0,46 (0,08; 2,75) 0,3815	
nein	266	46 (17,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	250	55 (22,0)	10,64 (8,97; N.A.)	0,61 (0,41; 0,92) 0,0167	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,2835
ja	120	19 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	105	17 (16,2)	N.A. (8,54; N.A.)	0,82 (0,42; 1,59) 0,5527	

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

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
Therapie-abbruch wegen UE Subgruppen	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) (4)}
nein	167	29 (17,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	163	41 (25,2)	9,92 (8,97; 15,70)	0,51 (0,31; 0,84) 0,0073	
Therapielinie I								0,8724
Zweitlinie	251	42 (16,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	239	50 (20,9)	10,64 (8,80; N.A.)	0,60 (0,39; 0,91) 0,0153	
Drittlinie	35	6 (17,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	29	8 (27,6)	15,70 (4,50; N.A.)	0,66 (0,23; 1,91) 0,4374	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Therapielinie II								0,9779
Zweitlinie	251	42 (16,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	239	50 (20,9)	10,64 (8,80; N.A.)	0,60 (0,39; 0,91) 0,0153	
Drittlinie / andere	36	6 (16,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	29	8 (27,6)	15,70 (4,50; N.A.)	0,63 (0,22; 1,82) 0,3871	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,2040
positiv	121	21 (17,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	115	29 (25,2)	8,97 (6,80; N.A.)	0,48 (0,27; 0,86) 0,0115	
negativ	106	17 (16,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	92	17 (18,5)	10,64 (9,23; 15,70)	0,74 (0,37; 1,48) 0,3959	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,0786*
positiv	93	13 (14,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	79	19 (24,1)	8,97 (6,37; N.A.)	0,32 (0,15; 0,68) 0,0021	
negativ	134	25 (18,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	128	27 (21,1)	15,70 (9,23; 15,70)	0,79 (0,45; 1,38) 0,4045	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,1192*

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

Therapie-abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	84	11 (13,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	72	16 (22,2)	8,97 (6,80; N.A.)	0,33 (0,14; 0,74) 0,0051	
negativ	143	27 (18,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	135	30 (22,2)	10,64 (9,23; 15,70)	0,74 (0,44; 1,26) 0,2671	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,9089
Paclitaxel	67	11 (16,4)	N.A. (13,73; N.A.)	64	14 (21,9)	9,92 (7,10; N.A.)	0,59 (0,26; 1,32) 0,1897	
andere	220	37 (16,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	204	44 (21,6)	12,94 (8,80; 15,70)	0,61 (0,39; 0,96) 0,0321	
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentrales Nervensystem</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UEZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

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

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II, EGFR-Mutationsstatus II und ALK-Translokationsstatus II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II, EGFR-Mutationsstatus II und ALK-Translokationsstatus II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahl in der Subgruppe positiv (Subgruppenmerkmal: ALK-Translokationsstatus II) war klein.

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

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

Hauptanalyse 2: Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Tabelle 4-67: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Alle Patienten	287	280 (97,6)	0,26 (0,20; 0,26)	268	265 (98,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,49; 0,70) ⁽¹⁾ <0,0001 ⁽²⁾	
Region I								0,6422
USA/Kanada	104	103 (99,0)	0,16 (0,10; 0,23)	94	93 (98,9)	0,10 (0,07; 0,10)	0,56 (0,42; 0,75) <0,0001	
Europa	131	125 (95,4)	0,26 (0,26; 0,39)	130	128 (98,5)	0,13 (0,10; 0,20)	0,61 (0,47; 0,78) <0,0001	
Rest der Welt	52	52 (100,0)	0,26 (0,13; 0,46)	44	44 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,44 (0,29; 0,68) 0,0002	
Region II								0,5109
Europa	131	125 (95,4)	0,26 (0,26; 0,39)	130	128 (98,5)	0,13 (0,10; 0,20)	0,61 (0,47; 0,78) <0,0001	
Nicht-Europa	156	155 (99,4)	0,20 (0,13; 0,26)	138	137 (99,3)	0,10 (0,07; 0,10)	0,51 (0,40; 0,65) <0,0001	
Altersgruppe I								0,1906*
< 65 Jahre	182	181 (99,5)	0,23 (0,16; 0,26)	144	141 (97,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,65 (0,51; 0,81) 0,0001	
≥ 65 Jahre	105	99 (94,3)	0,26 (0,23; 0,26)	124	124 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,50 (0,38; 0,66) <0,0001	
Altersgruppe II								0,2124

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
< 75 Jahre	267	261 (97,8)	0,26 (0,16; 0,26)	249	246 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,51; 0,73) <0,0001	
≥ 75 Jahre	20	19 (95,0)	0,28 (0,23; 0,46)	19	19 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	0,19 (0,08; 0,42) <0,0001	
Altersgruppe III								0,2908
< 65 Jahre	182	181 (99,5)	0,23 (0,16; 0,26)	144	141 (97,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,65 (0,51; 0,81) 0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	80 (94,1)	0,26 (0,13; 0,26)	105	105 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,55 (0,41; 0,75) <0,0001	
≥ 75 Jahre	20	19 (95,0)	0,28 (0,23; 0,46)	19	19 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	0,19 (0,08; 0,42) <0,0001	
Altersgruppe IV								0,3240
< 65 Jahre	182	181 (99,5)	0,23 (0,16; 0,26)	144	141 (97,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,65 (0,51; 0,81) 0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	80 (94,1)	0,26 (0,13; 0,26)	105	105 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,55 (0,41; 0,75) <0,0001	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	19 (95,0)	0,28 (0,23; 0,46)	18	18 (100,0)	0,13 (0,07; 0,20)	0,19 (0,08; 0,43) <0,0001	
≥ 85 Jahre	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	0,07 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,5052
männlich	148	145 (98,0)	0,26 (0,16; 0,26)	154	153 (99,4)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,49; 0,77) <0,0001	
weiblich	139	135 (97,1)	0,26 (0,16; 0,26)	114	112 (98,2)	0,10 (0,10; 0,13)	0,53 (0,41; 0,69) <0,0001	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Ethnie I								0,9160
weiß	262	256 (97,7)	0,26 (0,23; 0,26)	244	241 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,49; 0,70) <0,0001	
afroame- rikanisch	7	6 (85,7)	0,03 (0,03; 0,16)	9	9 (100,0)	0,10 (0,07; 0,23)	1,43 (0,49; 4,11) 0,6220	
asiatisch	9	9 (100,0)	0,16 (0,03; 1,87)	8	8 (100,0)	0,10 (0,03; 0,13)	0,46 (0,16; 1,35) 0,1759	
andere	9	9 (100,0)	0,10 (0,03; 0,49)	7	7 (100,0)	0,07 (0,03; 0,16)	0,58 (0,20; 1,70) 0,3165	
Ethnie II								0,8992
weiß	262	256 (97,7)	0,26 (0,23; 0,26)	244	241 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,49; 0,70) <0,0001	
andere	25	24 (96,0)	0,07 (0,03; 0,16)	24	24 (100,0)	0,08 (0,07; 0,13)	0,67 (0,37; 1,24) 0,1558	
ECOG Performance Status I								0,0249**
0	83	79 (95,2)	0,26 (0,13; 0,49)	89	89 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,46 (0,33; 0,63) <0,0001	
1	204	201 (98,5)	0,26 (0,20; 0,26)	178	175 (98,3)	0,10 (0,10; 0,13)	0,65 (0,53; 0,80) <0,0001	
ECOG Performance Status II								0,0239**
0	83	79 (95,2)	0,26 (0,13; 0,49)	89	89 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,46 (0,33; 0,63) <0,0001	
≥ 1	204	201 (98,5)	0,26 (0,20; 0,26)	179	176 (98,3)	0,10 (0,10; 0,13)	0,65 (0,53; 0,80) <0,0001	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Krankheitsstadium								0,1185*
IIIB	20	19 (95,0)	0,26 (0,16; 1,05)	22	22 (100,0)	0,13 (0,07; 0,16)	0,29 (0,14; 0,58) 0,0003	
IV	267	261 (97,8)	0,26 (0,20; 0,26)	246	243 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,51; 0,73) <0,0001	
EGFR-Mutationsstatus I								0,1425*
positiv	43	42 (97,7)	0,26 (0,20; 0,53)	38	38 (100,0)	0,08 (0,07; 0,13)	0,36 (0,22; 0,58) <0,0001	
nicht nachgewiesen	164	160 (97,6)	0,23 (0,13; 0,26)	155	153 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,65 (0,52; 0,82) 0,0002	
unbekannt	80	78 (97,5)	0,26 (0,20; 0,49)	75	74 (98,7)	0,16 (0,07; 0,20)	0,58 (0,42; 0,81) 0,0015	
EGFR-Mutationsstatus II								0,0551*
positiv	43	42 (97,7)	0,26 (0,20; 0,53)	38	38 (100,0)	0,08 (0,07; 0,13)	0,36 (0,22; 0,58) <0,0001	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	244	238 (97,5)	0,26 (0,16; 0,26)	230	227 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,63 (0,52; 0,75) <0,0001	
ALK-Translokationsstatus I								0,6220
positiv	13	13 (100,0)	0,26 (0,07; 0,95)	7	6 (85,7)	0,16 (0,03; 0,23)	0,85 (0,31; 2,33) 0,7561	
nicht nachgewiesen	110	107 (97,3)	0,16 (0,10; 0,23)	119	118 (99,2)	0,10 (0,07; 0,10)	0,66 (0,51; 0,87) 0,0026	
unbekannt	164	160 (97,6)	0,26 (0,26; 0,39)	142	141 (99,3)	0,13 (0,10; 0,16)	0,55 (0,43; 0,69) <0,0001	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
ALK-Translokationsstatus II								0,4096
positiv	13	13 (100,0)	0,26 (0,07; 0,95)	7	6 (85,7)	0,16 (0,03; 0,23)	0,85 (0,31; 2,33) 0,7561	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	274	267 (97,4)	0,26 (0,20; 0,26)	261	259 (99,2)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,48; 0,69) <0,0001	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,1716*
positiv	27	27 (100,0)	0,23 (0,10; 0,39)	32	31 (96,9)	0,10 (0,07; 0,16)	0,91 (0,53; 1,57) 0,7343	
nicht nachgewiesen	58	56 (96,6)	0,21 (0,10; 0,26)	53	52 (98,1)	0,10 (0,07; 0,10)	0,57 (0,38; 0,84) 0,0049	
unbekannt	202	197 (97,5)	0,26 (0,20; 0,26)	183	182 (99,5)	0,13 (0,10; 0,13)	0,55 (0,44; 0,67) <0,0001	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,0642*
positiv	27	27 (100,0)	0,23 (0,10; 0,39)	32	31 (96,9)	0,10 (0,07; 0,16)	0,91 (0,53; 1,57) 0,7343	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	260	253 (97,3)	0,26 (0,20; 0,26)	236	234 (99,2)	0,10 (0,10; 0,13)	0,55 (0,46; 0,66) <0,0001	
MET-Rezeptorstatus I								0,2239
positiv	2	2 (100,0)	1,48 (0,26; 2,69)	2	2 (100,0)	0,07 (0,03; 0,10)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0896	
nicht nachgewiesen	5	5 (100,0)	0,20 (0,03; 2,76)	3	3 (100,0)	0,10 (0,03; 0,13)	0,14 (0,01; 1,43) 0,0525	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
unbekannt	280	273 (97,5)	0,26 (0,20; 0,26)	263	260 (98,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,50; 0,71) <0,0001	
MET-Rezeptorstatus II								0,1327*
positiv	2	2 (100,0)	1,48 (0,26; 2,69)	2	2 (100,0)	0,07 (0,03; 0,10)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0896	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	285	278 (97,5)	0,26 (0,20; 0,26)	266	263 (98,9)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,50; 0,70) <0,0001	
Zelltyp NSCLC								0,6392
Adenokarzinom	263	256 (97,3)	0,26 (0,20; 0,26)	253	250 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,49; 0,71) <0,0001	
andere	24	24 (100,0)	0,25 (0,07; 0,36)	15	15 (100,0)	0,13 (0,03; 0,20)	0,51 (0,26; 1,02) 0,0476	
Raucher								0,3170
ja	228	223 (97,8)	0,26 (0,20; 0,26)	209	207 (99,0)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,50; 0,74) <0,0001	
andere	59	57 (96,6)	0,26 (0,16; 0,43)	59	58 (98,3)	0,10 (0,07; 0,13)	0,51 (0,35; 0,75) 0,0007	
ZNS-Metastasen								0,1378*
ja	33	32 (97,0)	0,26 (0,10; 0,36)	34	34 (100,0)	0,10 (0,07; 0,13)	0,37 (0,21; 0,64) 0,0003	
nein	254	248 (97,6)	0,26 (0,20; 0,26)	234	231 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,51; 0,73) <0,0001	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,1231*

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
< 1 Jahr	172	167 (97,1)	0,20 (0,13; 0,26)	162	159 (98,1)	0,10 (0,07; 0,13)	0,67 (0,53; 0,83) 0,0003	
andere	115	113 (98,3)	0,26 (0,23; 0,30)	106	106 (100,0)	0,10 (0,10; 0,13)	0,48 (0,36; 0,63) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,1197*
< 3 Monate	179	176 (98,3)	0,23 (0,16; 0,26)	169	167 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,49; 0,76) <0,0001	
3 - 6 Monate	58	55 (94,8)	0,11 (0,07; 0,26)	52	52 (100,0)	0,11 (0,10; 0,23)	0,77 (0,52; 1,13) 0,1762	
> 6 Monate	50	49 (98,0)	0,54 (0,26; 0,92)	47	46 (97,9)	0,10 (0,07; 0,13)	0,40 (0,26; 0,61) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,3370
< 3 Monate	179	176 (98,3)	0,23 (0,16; 0,26)	169	167 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,61 (0,49; 0,76) <0,0001	
≥ 3 Monate	108	104 (96,3)	0,26 (0,23; 0,39)	99	98 (99,0)	0,10 (0,07; 0,16)	0,55 (0,41; 0,73) <0,0001	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,7444
ja	9	9 (100,0)	0,56 (0,03; 2,56)	10	9 (90,0)	0,13 (0,03; 0,20)	0,43 (0,16; 1,17) 0,0963	
nein	278	271 (97,5)	0,26 (0,20; 0,26)	258	256 (99,2)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,49; 0,70) <0,0001	
Vorherige adjuvante Therapie								0,6360
ja	21	21 (100,0)	0,26 (0,07; 0,43)	18	18 (100,0)	0,11 (0,07; 0,13)	0,44 (0,22; 0,89) 0,0199	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
nein	266	259 (97,4)	0,26 (0,20; 0,26)	250	247 (98,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,59 (0,50; 0,71) <0,0001	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,5673
ja	120	115 (95,8)	0,25 (0,13; 0,26)	105	104 (99,0)	0,10 (0,07; 0,10)	0,58 (0,44; 0,76) <0,0001	
nein	167	165 (98,8)	0,26 (0,20; 0,26)	163	161 (98,8)	0,13 (0,10; 0,16)	0,59 (0,47; 0,73) <0,0001	
Therapielinie I								0,3883
Zweitlinie	251	244 (97,2)	0,26 (0,20; 0,26)	239	236 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,48; 0,70) <0,0001	
Drittlinie	35	35 (100,0)	0,26 (0,13; 0,30)	29	29 (100,0)	0,16 (0,10; 0,20)	0,65 (0,39; 1,09) 0,1038	
andere	1	1 (100,0)	0,62 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Therapielinie II								0,4146
Zweitlinie	251	244 (97,2)	0,26 (0,20; 0,26)	239	236 (98,7)	0,10 (0,10; 0,13)	0,58 (0,48; 0,70) <0,0001	
Drittlinie / andere	36	36 (100,0)	0,26 (0,13; 0,30)	29	29 (100,0)	0,16 (0,10; 0,20)	0,64 (0,38; 1,06) 0,0866	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,1351*
positiv	121	117 (96,7)	0,26 (0,13; 0,26)	115	114 (99,1)	0,10 (0,07; 0,13)	0,51 (0,39; 0,67) <0,0001	
negativ	106	104 (98,1)	0,23 (0,13; 0,26)	92	90 (97,8)	0,10 (0,10; 0,13)	0,68 (0,51; 0,90) 0,0089	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,5035

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	93	92 (98,9)	0,26 (0,13; 0,36)	79	78 (98,7)	0,10 (0,07; 0,13)	0,54 (0,39; 0,74) <0,0001	
negativ	134	129 (96,3)	0,23 (0,13; 0,26)	128	126 (98,4)	0,10 (0,10; 0,13)	0,62 (0,48; 0,80) 0,0002	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,6751
positiv	84	83 (98,8)	0,26 (0,10; 0,26)	72	71 (98,6)	0,10 (0,07; 0,13)	0,57 (0,41; 0,79) 0,0006	
negativ	143	138 (96,5)	0,23 (0,13; 0,26)	135	133 (98,5)	0,10 (0,10; 0,13)	0,60 (0,47; 0,76) <0,0001	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,3175
Paclitaxel	67	66 (98,5)	0,26 (0,10; 0,39)	64	64 (100,0)	0,13 (0,10; 0,20)	0,65 (0,46; 0,93) 0,0156	
andere	220	214 (97,3)	0,26 (0,20; 0,26)	204	201 (98,5)	0,10 (0,10; 0,13)	0,56 (0,46; 0,69) <0,0001	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentrales Nervensystem</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt jegliches UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Zu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalyse PD-L1-Status mit Grenzwert 1% ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 1% ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

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

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status I und ECOG Performance Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale ECOG Performance Status I und ECOG Performance Status II ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenanalysen Altersgruppe I, Krankheitsstadium, EGFR-Mutationsstatus I, EGFR-Mutationsstatus II, K-RAS-Mutationsstatus I, K-RAS-Mutationsstatus II, MET-Rezeptorstatus II, ZNS-Metastasen, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I, Krankheitsstadium, EGFR-Mutationsstatus I, EGFR-Mutationsstatus II, ZNS-Metastasen und Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenmerkmale K-RAS-Mutationsstatus I, K-RAS-Mutationsstatus II und MET-Rezeptorstatus II und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahlen in den Subgruppen positiv (Subgruppenmerkmal: K-RAS-Mutationsstatus I und II) und positiv und nicht nachgewiesen (Subgruppenmerkmal: MET-Rezeptorstatus II) waren klein.

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

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

Tabelle 4-68: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
<i>Alle Patienten</i>	287	156 (54,4)	6,21 (3,88; 12,29)	268	202 (75,4)	0,66 (0,39; 1,25)	0,43 (0,35; 0,54) ⁽¹⁾ <0,0001 ⁽²⁾	
Region I								0,9454
USA/Kanada	104	60 (57,7)	5,32 (3,06; 14,16)	94	68 (72,3)	0,43 (0,26; 1,22)	0,42 (0,29; 0,61) <0,0001	
Europa	131	64 (48,9)	8,02 (4,17; 21,03)	130	96 (73,8)	1,53 (0,59; 2,89)	0,44 (0,32; 0,61) <0,0001	
Rest der Welt	52	32 (61,5)	3,68 (1,77; 7,56)	44	38 (86,4)	0,26 (0,26; 1,15)	0,39 (0,24; 0,63) 0,0001	
Region II								0,7526
Europa	131	64 (48,9)	8,02 (4,17; 21,03)	130	96 (73,8)	1,53 (0,59; 2,89)	0,44 (0,32; 0,61) <0,0001	
Nicht-Europa	156	92 (59,0)	5,32 (2,89; 9,99)	138	106 (76,8)	0,39 (0,26; 0,66)	0,41 (0,31; 0,54) <0,0001	
Altersgruppe I								0,3636
< 65 Jahre	182	101 (55,5)	5,68 (3,81; 13,08)	144	106 (73,6)	0,72 (0,39; 1,97)	0,47 (0,35; 0,62) <0,0001	
≥ 65 Jahre	105	55 (52,4)	6,21 (3,25; 21,03)	124	96 (77,4)	0,49 (0,26; 1,45)	0,39 (0,28; 0,55) <0,0001	
Altersgruppe II								0,5038
< 75 Jahre	267	145 (54,3)	6,21 (3,81; 12,29)	249	188 (75,5)	0,72 (0,39; 1,45)	0,44 (0,35; 0,55) <0,0001	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
≥ 75 Jahre	20	11 (55,0)	5,49 (1,18; 21,03)	19	14 (73,7)	0,26 (0,26; 4,93)	0,34 (0,15; 0,78) 0,0120	
Altersgruppe III								0,5980
< 65 Jahre	182	101 (55,5)	5,68 (3,81; 13,08)	144	106 (73,6)	0,72 (0,39; 1,97)	0,47 (0,35; 0,62) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	44 (51,8)	6,21 (2,92; N.A.)	105	82 (78,1)	0,53 (0,26; 1,81)	0,41 (0,28; 0,59) <0,0001	
≥ 75 Jahre	20	11 (55,0)	5,49 (1,18; 21,03)	19	14 (73,7)	0,26 (0,26; 4,93)	0,34 (0,15; 0,78) 0,0120	
Altersgruppe IV								0,6637
< 65 Jahre	182	101 (55,5)	5,68 (3,81; 13,08)	144	106 (73,6)	0,72 (0,39; 1,97)	0,47 (0,35; 0,62) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	44 (51,8)	6,21 (2,92; N.A.)	105	82 (78,1)	0,53 (0,26; 1,81)	0,41 (0,28; 0,59) <0,0001	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	11 (55,0)	5,49 (1,18; 21,03)	18	13 (72,2)	0,34 (0,26; 4,93)	0,36 (0,15; 0,83) 0,0193	
≥ 85 Jahre	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	0,10 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,6929
männlich	148	73 (49,3)	12,29 (5,32; 16,36)	154	116 (75,3)	1,18 (0,49; 2,10)	0,39 (0,29; 0,53) <0,0001	
weiblich	139	83 (59,7)	3,88 (2,76; 7,13)	114	86 (75,4)	0,30 (0,26; 0,82)	0,46 (0,34; 0,62) <0,0001	
Ethnie I								0,0654*

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
weiß	262	141 (53,8)	6,74 (3,88; 13,08)	244	179 (73,4)	1,12 (0,49; 1,81)	0,46 (0,37; 0,57) <0,0001	
afroame- rikanisch	7	5 (71,4)	1,31 (0,16; 9,99)	9	8 (88,9)	0,26 (0,07; 0,43)	0,26 (0,07; 0,94) 0,0346	
asiatisch	9	4 (44,4)	N.A. (0,39; N.A.)	8	8 (100,0)	0,26 (0,03; 0,26)	0,14 (0,04; 0,49) 0,0013	
andere	9	6 (66,7)	3,81 (0,16; N.A.)	7	7 (100,0)	0,26 (0,23; 0,53)	0,31 (0,10; 0,98) 0,0417	
Ethnie II								0,0117**
weiß	262	141 (53,8)	6,74 (3,88; 13,08)	244	179 (73,4)	1,12 (0,49; 1,81)	0,46 (0,37; 0,57) <0,0001	
andere	25	15 (60,0)	3,91 (1,84; N.A.)	24	23 (95,8)	0,26 (0,23; 0,26)	0,21 (0,11; 0,43) <0,0001	
ECOG Performance Status I								0,0156**
0	83	32 (38,6)	19,35 (9,99; N.A.)	89	68 (76,4)	1,25 (0,43; 2,89)	0,27 (0,18; 0,42) <0,0001	
1	204	124 (60,8)	3,88 (2,37; 6,74)	178	133 (74,7)	0,51 (0,30; 1,18)	0,51 (0,39; 0,65) <0,0001	
ECOG Performance Status II								0,0166**
0	83	32 (38,6)	19,35 (9,99; N.A.)	89	68 (76,4)	1,25 (0,43; 2,89)	0,27 (0,18; 0,42) <0,0001	
≥ 1	204	124 (60,8)	3,88 (2,37; 6,74)	179	134 (74,9)	0,49 (0,26; 1,18)	0,50 (0,39; 0,65) <0,0001	
Krankheitsstadium								0,9964

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
IIIB	20	10 (50,0)	7,98 (0,89; N.A.)	22	17 (77,3)	0,69 (0,26; 5,16)	0,45 (0,20; 0,98) 0,0430	
IV	267	146 (54,7)	5,68 (3,81; 12,29)	246	185 (75,2)	0,56 (0,39; 1,25)	0,43 (0,35; 0,54) <0,0001	
EGFR-Mutationsstatus I								0,9107
positiv	43	27 (62,8)	2,92 (1,87; 19,02)	38	31 (81,6)	0,26 (0,26; 1,18)	0,41 (0,24; 0,69) 0,0013	
nicht nachgewiesen	164	86 (52,4)	6,74 (4,17; 16,36)	155	115 (74,2)	0,59 (0,33; 1,68)	0,42 (0,31; 0,56) <0,0001	
unbekannt	80	43 (53,8)	7,56 (2,89; 15,05)	75	56 (74,7)	1,15 (0,39; 3,55)	0,46 (0,31; 0,69) 0,0002	
EGFR-Mutationsstatus II								0,9374
positiv	43	27 (62,8)	2,92 (1,87; 19,02)	38	31 (81,6)	0,26 (0,26; 1,18)	0,41 (0,24; 0,69) 0,0013	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	244	129 (52,9)	6,97 (4,37; 13,24)	230	171 (74,3)	0,85 (0,43; 1,68)	0,43 (0,34; 0,55) <0,0001	
ALK-Translokationsstatus I								0,7408
positiv	13	8 (61,5)	9,99 (0,72; N.A.)	7	5 (71,4)	0,26 (0,10; N.A.)	0,28 (0,08; 1,00) 0,0402	
nicht nachgewiesen	110	66 (60,0)	4,37 (2,92; 8,02)	119	89 (74,8)	0,49 (0,30; 1,45)	0,48 (0,35; 0,66) <0,0001	
unbekannt	164	82 (50,0)	6,97 (3,88; 15,05)	142	108 (76,1)	0,92 (0,39; 1,91)	0,42 (0,31; 0,56) <0,0001	
ALK-Translokationsstatus II								0,5839

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	13	8 (61,5)	9,99 (0,72; N.A.)	7	5 (71,4)	0,26 (0,10; N.A.)	0,28 (0,08; 1,00) 0,0402	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	274	148 (54,0)	5,68 (3,81; 12,29)	261	197 (75,5)	0,72 (0,39; 1,28)	0,44 (0,35; 0,55) <0,0001	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,3546
positiv	27	18 (66,7)	2,37 (0,85; 6,97)	32	23 (71,9)	1,18 (0,26; 4,93)	0,69 (0,37; 1,28) 0,2507	
nicht nachgewiesen	58	29 (50,0)	7,13 (1,87; N.A.)	53	38 (71,7)	0,82 (0,26; 3,71)	0,49 (0,30; 0,80) 0,0047	
unbekannt	202	109 (54,0)	7,56 (3,91; 13,24)	183	141 (77,0)	0,49 (0,30; 1,18)	0,39 (0,30; 0,51) <0,0001	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,1838*
positiv	27	18 (66,7)	2,37 (0,85; 6,97)	32	23 (71,9)	1,18 (0,26; 4,93)	0,69 (0,37; 1,28) 0,2507	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	260	138 (53,1)	7,13 (4,17; 13,24)	236	179 (75,8)	0,56 (0,33; 1,25)	0,41 (0,33; 0,52) <0,0001	
MET-Rezeptorstatus I								0,8051
positiv	2	2 (100,0)	1,95 (0,69; 3,22)	2	2 (100,0)	0,34 (0,26; 0,43)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0896	
nicht nachgewiesen	5	3 (60,0)	3,35 (0,89; N.A.)	3	2 (66,7)	1,97 (0,13; N.A.)	0,73 (0,12; 4,44) 0,7329	
unbekannt	280	151 (53,9)	6,74 (3,91; 12,29)	263	198 (75,3)	0,66 (0,39; 1,25)	0,43 (0,35; 0,53) <0,0001	

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

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
UE Grad 3-4 Subgruppen	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) (4)}
MET-Rezeptorstatus II								0,9701
positiv	2	2 (100,0)	1,95 (0,69; 3,22)	2	2 (100,0)	0,34 (0,26; 0,43)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0896	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	285	154 (54,0)	6,21 (3,91; 12,29)	266	200 (75,2)	0,66 (0,39; 1,28)	0,43 (0,35; 0,54) <0,0001	
Zelltyp NSCLC								0,8564
Adenokarzinom	263	145 (55,1)	5,68 (3,81; 9,99)	253	192 (75,9)	0,56 (0,33; 1,18)	0,43 (0,35; 0,54) <0,0001	
andere	24	11 (45,8)	21,03 (1,48; N.A.)	15	10 (66,7)	5,03 (0,26; 8,97)	0,48 (0,20; 1,16) 0,0986	
Raucher								0,8846
ja	228	122 (53,5)	7,13 (4,17; 13,24)	209	158 (75,6)	0,89 (0,46; 1,68)	0,43 (0,34; 0,55) <0,0001	
andere	59	34 (57,6)	3,91 (2,33; 19,35)	59	44 (74,6)	0,30 (0,26; 1,08)	0,44 (0,28; 0,70) 0,0005	
ZNS-Metastasen								0,3448
ja	33	15 (45,5)	7,56 (2,76; N.A.)	34	27 (79,4)	0,51 (0,26; 3,94)	0,31 (0,16; 0,59) 0,0002	
nein	254	141 (55,5)	5,68 (3,75; 9,99)	234	175 (74,8)	0,66 (0,36; 1,45)	0,45 (0,36; 0,57) <0,0001	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,0016**
< 1 Jahr	172	102 (59,3)	3,75 (2,00; 6,97)	162	116 (71,6)	1,12 (0,49; 2,46)	0,58 (0,44; 0,76) 0,0001	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
andere	115	54 (47,0)	13,24 (5,68; 21,03)	106	86 (81,1)	0,39 (0,26; 1,12)	0,28 (0,20; 0,40) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,0012**
< 3 Monate	179	107 (59,8)	3,75 (2,23; 6,74)	169	120 (71,0)	1,15 (0,49; 2,10)	0,59 (0,46; 0,77) 0,0002	
3 - 6 Monate	58	25 (43,1)	15,05 (5,68; N.A.)	52	42 (80,8)	0,28 (0,26; 1,97)	0,27 (0,16; 0,45) <0,0001	
> 6 Monate	50	24 (48,0)	13,08 (4,67; N.A.)	47	40 (85,1)	0,39 (0,26; 1,12)	0,25 (0,15; 0,42) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,0003**
< 3 Monate	179	107 (59,8)	3,75 (2,23; 6,74)	169	120 (71,0)	1,15 (0,49; 2,10)	0,59 (0,46; 0,77) 0,0002	
≥ 3 Monate	108	49 (45,4)	13,24 (6,21; N.A.)	99	82 (82,8)	0,30 (0,26; 0,82)	0,26 (0,18; 0,37) <0,0001	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,9023
ja	9	5 (55,6)	8,02 (0,72; N.A.)	10	7 (70,0)	2,09 (0,26; 5,16)	0,28 (0,07; 1,14) 0,0608	
nein	278	151 (54,3)	5,95 (3,81; 12,29)	258	195 (75,6)	0,56 (0,36; 1,25)	0,43 (0,35; 0,54) <0,0001	
Vorherige adjuvante Therapie								0,7625
ja	21	11 (52,4)	9,99 (0,89; N.A.)	18	15 (83,3)	0,30 (0,26; 3,55)	0,41 (0,19; 0,90) 0,0248	
nein	266	145 (54,5)	5,95 (3,81; 12,29)	250	187 (74,8)	0,66 (0,43; 1,25)	0,44 (0,35; 0,55) <0,0001	

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

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
UE Grad 3-4 Subgruppen	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) (4)}
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,8743
ja	120	60 (50,0)	12,29 (4,37; 19,35)	105	73 (69,5)	1,15 (0,39; 3,42)	0,43 (0,30; 0,61) <0,0001	
nein	167	96 (57,5)	4,63 (2,76; 8,02)	163	129 (79,1)	0,53 (0,30; 1,18)	0,44 (0,33; 0,57) <0,0001	
Therapielinie I								0,5779
Zweitlinie	251	133 (53,0)	7,13 (4,63; 13,24)	239	178 (74,5)	0,72 (0,39; 1,51)	0,42 (0,33; 0,53) <0,0001	
Drittlinie	35	23 (65,7)	2,23 (0,89; 3,75)	29	24 (82,8)	0,39 (0,26; 1,54)	0,51 (0,28; 0,90) 0,0253	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Therapielinie II								0,7197
Zweitlinie	251	133 (53,0)	7,13 (4,63; 13,24)	239	178 (74,5)	0,72 (0,39; 1,51)	0,42 (0,33; 0,53) <0,0001	
Drittlinie / andere	36	23 (63,9)	2,28 (0,89; N.A.)	29	24 (82,8)	0,39 (0,26; 1,54)	0,48 (0,27; 0,87) 0,0167	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,8567
positiv	121	64 (52,9)	9,99 (3,71; 19,02)	115	88 (76,5)	0,82 (0,43; 1,68)	0,40 (0,29; 0,56) <0,0001	
negativ	106	54 (50,9)	7,56 (3,61; 19,35)	92	67 (72,8)	0,38 (0,26; 1,35)	0,42 (0,29; 0,60) <0,0001	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,8812
positiv	93	50 (53,8)	12,29 (4,67; 19,02)	79	61 (77,2)	1,12 (0,46; 3,45)	0,39 (0,26; 0,57) <0,0001	

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

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
UE Grad 3-4 Subgruppen	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) (4)}
negativ	134	68 (50,7)	7,56 (3,22; 19,35)	128	94 (73,4)	0,43 (0,26; 1,15)	0,42 (0,30; 0,57) <0,0001	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,3184
positiv	84	44 (52,4)	12,29 (4,86; N.A.)	72	59 (81,9)	1,00 (0,30; 2,10)	0,33 (0,22; 0,50) <0,0001	
negativ	143	74 (51,7)	7,56 (3,22; 16,36)	135	96 (71,1)	0,43 (0,26; 1,18)	0,45 (0,33; 0,61) <0,0001	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,4484
Paclitaxel	67	39 (58,2)	5,68 (3,61; 14,16)	64	52 (81,3)	0,30 (0,26; 1,12)	0,35 (0,23; 0,54) <0,0001	
andere	220	117 (53,2)	5,95 (3,71; 13,24)	204	150 (73,5)	0,85 (0,43; 1,91)	0,46 (0,36; 0,59) <0,0001	
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentrales Nervensystem</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt UE Grad 3-4 ohne Erfassung des Progresses der GrunderkrankungZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach Ethnie II, ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie II, ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

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

Für das Subgruppenmerkmal Ethnie I ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

Für das Subgruppenmerkmal K-RAS-Mutationsstatus II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation. Die Patientenzahl in der Subgruppe positiv war klein.

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

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

Tabelle 4-69: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE– Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
<i>Alle Patienten</i>	287	132 (46,0)	11,96 (8,02; 19,02)	268	136 (50,7)	6,05 (4,99; 8,80)	0,78 (0,61; 1,00) ⁽¹⁾ 0,0472 ⁽²⁾	
Region I								0,8977
USA/Kanada	104	51 (49,0)	9,99 (5,32; 19,02)	94	45 (47,9)	5,68 (4,47; N.A.)	0,78 (0,52; 1,18) 0,2374	
Europa	131	58 (44,3)	13,24 (5,03; N.A.)	130	65 (50,0)	7,03 (4,93; 9,00)	0,81 (0,56; 1,16) 0,2479	
Rest der Welt	52	23 (44,2)	13,73 (4,01; N.A.)	44	26 (59,1)	4,83 (2,00; N.A.)	0,67 (0,38; 1,17) 0,1547	
Region II								0,7239
Europa	131	58 (44,3)	13,24 (5,03; N.A.)	130	65 (50,0)	7,03 (4,93; 9,00)	0,81 (0,56; 1,16) 0,2479	
Nicht-Europa	156	74 (47,4)	9,99 (6,28; 19,02)	138	71 (51,4)	5,95 (4,30; 12,45)	0,76 (0,54; 1,05) 0,0979	
Altersgruppe I								0,7523
< 65 Jahre	182	83 (45,6)	13,08 (7,82; 19,35)	144	71 (49,3)	6,87 (4,93; 10,64)	0,82 (0,59; 1,13) 0,2265	
≥ 65 Jahre	105	49 (46,7)	11,53 (5,95; 21,03)	124	65 (52,4)	5,88 (4,21; 8,80)	0,73 (0,50; 1,07) 0,1085	
Altersgruppe II								0,5213
< 75 Jahre	267	121 (45,3)	11,96 (8,71; 19,02)	249	127 (51,0)	6,47 (4,99; 8,80)	0,76 (0,59; 0,98) 0,0368	

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
≥ 75 Jahre	20	11 (55,0)	6,28 (1,18; 21,03)	19	9 (47,4)	5,95 (1,22; N.A.)	1,07 (0,43; 2,64) 0,8757	
Altersgruppe III								0,6939
< 65 Jahre	182	83 (45,6)	13,08 (7,82; 19,35)	144	71 (49,3)	6,87 (4,93; 10,64)	0,82 (0,59; 1,13) 0,2265	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	38 (44,7)	11,53 (6,31; N.A.)	105	56 (53,3)	5,68 (4,07; 8,80)	0,67 (0,44; 1,02) 0,0638	
≥ 75 Jahre	20	11 (55,0)	6,28 (1,18; 21,03)	19	9 (47,4)	5,95 (1,22; N.A.)	1,07 (0,43; 2,64) 0,8757	
Altersgruppe IV								0,5872
< 65 Jahre	182	83 (45,6)	13,08 (7,82; 19,35)	144	71 (49,3)	6,87 (4,93; 10,64)	0,82 (0,59; 1,13) 0,2265	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	38 (44,7)	11,53 (6,31; N.A.)	105	56 (53,3)	5,68 (4,07; 8,80)	0,67 (0,44; 1,02) 0,0638	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	11 (55,0)	6,28 (1,18; 21,03)	18	8 (44,4)	5,95 (2,40; N.A.)	1,21 (0,48; 3,06) 0,6865	
≥ 85 Jahre	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	0,10 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,3591
männlich	148	63 (42,6)	13,24 (9,10; 19,02)	154	80 (51,9)	5,95 (4,99; 8,80)	0,65 (0,46; 0,92) 0,0140	
weiblich	139	69 (49,6)	9,59 (3,81; N.A.)	114	56 (49,1)	6,64 (4,07; N.A.)	0,93 (0,65; 1,32) 0,6746	
Ethnie I								0,4814

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
weiß	262	122 (46,6)	11,96 (7,82; 19,02)	244	123 (50,4)	6,64 (5,03; 8,80)	0,81 (0,63; 1,05) 0,1070	
afroamerikanisch	7	5 (71,4)	9,59 (0,16; 9,99)	9	5 (55,6)	3,42 (0,07; N.A.)	0,98 (0,28; 3,40) 0,9689	
asiatisch	9	3 (33,3)	N.A. (2,14; N.A.)	8	3 (37,5)	N.A. (0,13; N.A.)	0,74 (0,15; 3,67) 0,7119	
andere	9	2 (22,2)	N.A. (0,16; N.A.)	7	5 (71,4)	3,22 (0,23; N.A.)	0,28 (0,05; 1,44) 0,1034	
Ethnie II								0,3046
weiß	262	122 (46,6)	11,96 (7,82; 19,02)	244	123 (50,4)	6,64 (5,03; 8,80)	0,81 (0,63; 1,05) 0,1070	
andere	25	10 (40,0)	9,99 (3,91; N.A.)	24	13 (54,2)	4,07 (0,53; N.A.)	0,57 (0,25; 1,30) 0,1739	
ECOG Performance Status I								0,0083**
0	83	23 (27,7)	19,35 (13,08; N.A.)	89	44 (49,4)	7,06 (4,93; N.A.)	0,41 (0,24; 0,69) 0,0005	
1	204	109 (53,4)	6,28 (3,91; 11,53)	178	92 (51,7)	5,68 (4,60; 8,97)	0,95 (0,72; 1,26) 0,7172	
ECOG Performance Status II								0,0080**
0	83	23 (27,7)	19,35 (13,08; N.A.)	89	44 (49,4)	7,06 (4,93; N.A.)	0,41 (0,24; 0,69) 0,0005	
≥ 1	204	109 (53,4)	6,28 (3,91; 11,53)	179	92 (51,4)	5,68 (4,60; 8,97)	0,95 (0,72; 1,26) 0,7332	
Krankheitsstadium								0,7969

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
IIIB	20	8 (40,0)	N.A. (2,89; N.A.)	22	11 (50,0)	10,64 (4,57; N.A.)	0,68 (0,27; 1,72) 0,4126	
IV	267	124 (46,4)	11,96 (7,82; 19,02)	246	125 (50,8)	6,05 (4,93; 8,80)	0,78 (0,61; 1,01) 0,0604	
EGFR-Mutationsstatus I								0,7656
positiv	43	17 (39,5)	19,02 (3,35; N.A.)	38	20 (52,6)	4,47 (2,40; N.A.)	0,63 (0,33; 1,23) 0,1749	
nicht nachgewiesen	164	75 (45,7)	11,96 (5,95; 21,03)	155	74 (47,7)	7,13 (5,22; 12,45)	0,83 (0,60; 1,16) 0,2793	
unbekannt	80	40 (50,0)	9,99 (4,24; 15,05)	75	42 (56,0)	5,29 (3,71; 8,97)	0,76 (0,49; 1,17) 0,2086	
EGFR-Mutationsstatus II								0,5130
positiv	43	17 (39,5)	19,02 (3,35; N.A.)	38	20 (52,6)	4,47 (2,40; N.A.)	0,63 (0,33; 1,23) 0,1749	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	244	115 (47,1)	11,53 (6,31; 16,36)	230	116 (50,4)	6,47 (5,03; 8,97)	0,80 (0,62; 1,05) 0,1042	
ALK-Translokationsstatus I								0,3548
positiv	13	5 (38,5)	19,02 (4,37; N.A.)	7	1 (14,3)	N.A. (0,23; N.A.)	1,03 (0,09; 11,43) 0,9777	
nicht nachgewiesen	110	58 (52,7)	8,02 (3,91; 19,35)	119	60 (50,4)	5,88 (4,60; 9,00)	0,95 (0,66; 1,37) 0,7806	
unbekannt	164	69 (42,1)	13,24 (9,10; N.A.)	142	75 (52,8)	6,47 (4,57; 8,97)	0,69 (0,50; 0,96) 0,0270	
ALK-Translokationsstatus II								0,4195

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	13	5 (38,5)	19,02 (4,37; N.A.)	7	1 (14,3)	N.A. (0,23; N.A.)	1,03 (0,09; 11,43) 0,9777	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	274	127 (46,4)	11,96 (6,31; 19,35)	261	135 (51,7)	5,95 (4,99; 8,02)	0,79 (0,62; 1,01) 0,0601	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,5802
positiv	27	15 (55,6)	3,78 (1,08; N.A.)	32	18 (56,3)	4,07 (1,22; N.A.)	0,91 (0,46; 1,81) 0,7922	
nicht nachgewiesen	58	26 (44,8)	11,96 (3,75; N.A.)	53	24 (45,3)	5,59 (4,30; N.A.)	1,02 (0,58; 1,79) 0,9432	
unbekannt	202	91 (45,0)	13,08 (8,71; 19,35)	183	94 (51,4)	6,87 (5,03; 8,97)	0,71 (0,53; 0,95) 0,0221	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,9127
positiv	27	15 (55,6)	3,78 (1,08; N.A.)	32	18 (56,3)	4,07 (1,22; N.A.)	0,91 (0,46; 1,81) 0,7922	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	260	117 (45,0)	13,08 (9,10; 19,02)	236	118 (50,0)	6,87 (5,29; 8,97)	0,77 (0,60; 1,00) 0,0528	
MET-Rezeptorstatus I								0,3715
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	1 (50,0)	5,88 (N.A.; N.A.)	>99,99 (<0,01; N.A.) 0,3173	
nicht nachgewiesen	5	3 (60,0)	3,35 (0,03; N.A.)	3	1 (33,3)	N.A. (7,26; N.A.)	>99,99 (<0,01; N.A.) 0,1269	
unbekannt	280	128 (45,7)	11,96 (8,02; 19,02)	263	134 (51,0)	6,05 (4,99; 8,80)	0,76 (0,60; 0,98) 0,0306	

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
MET-Rezeptorstatus II								0,6187
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	1 (50,0)	5,88 (N.A.; N.A.)	>99,99 (<0,01; N.A.) 0,3173	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	285	131 (46,0)	11,96 (8,02; 19,02)	266	135 (50,8)	6,47 (4,99; 8,80)	0,78 (0,61; 0,99) 0,0443	
Zelltyp NSCLC								0,5605
Adenokarzinom	263	122 (46,4)	10,84 (7,82; 16,36)	253	128 (50,6)	6,47 (4,99; 8,80)	0,80 (0,62; 1,02) 0,0768	
andere	24	10 (41,7)	21,03 (2,14; N.A.)	15	8 (53,3)	5,59 (0,82; N.A.)	0,65 (0,25; 1,69) 0,3711	
Raucher								0,3834
ja	228	109 (47,8)	10,84 (7,82; 16,36)	209	106 (50,7)	6,87 (4,99; 8,97)	0,82 (0,62; 1,07) 0,1490	
andere	59	23 (39,0)	19,35 (4,70; 19,35)	59	30 (50,8)	5,03 (3,29; N.A.)	0,65 (0,37; 1,12) 0,1178	
ZNS-Metastasen								0,8552
ja	33	18 (54,5)	5,03 (2,10; N.A.)	34	20 (58,8)	4,83 (2,40; 7,06)	0,78 (0,40; 1,50) 0,4534	
nein	254	114 (44,9)	11,96 (8,71; 19,35)	234	116 (49,6)	6,87 (5,03; 9,00)	0,78 (0,60; 1,02) 0,0658	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,1834*
< 1 Jahr	172	89 (51,7)	6,28 (3,75; 11,53)	162	86 (53,1)	5,29 (4,21; 6,87)	0,93 (0,69; 1,25) 0,6218	

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
andere	115	43 (37,4)	16,36 (11,96; N.A.)	106	50 (47,2)	8,02 (5,45; N.A.)	0,58 (0,38; 0,89) 0,0114	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,4007
< 3 Monate	179	91 (50,8)	6,31 (3,81; 16,36)	169	88 (52,1)	5,29 (4,30; 8,80)	0,93 (0,69; 1,25) 0,6240	
3 - 6 Monate	58	21 (36,2)	15,05 (9,99; N.A.)	52	26 (50,0)	8,02 (5,03; 12,45)	0,56 (0,31; 1,01) 0,0501	
> 6 Monate	50	20 (40,0)	21,03 (9,10; N.A.)	47	22 (46,8)	7,13 (4,67; N.A.)	0,59 (0,31; 1,12) 0,1016	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,1779*
< 3 Monate	179	91 (50,8)	6,31 (3,81; 16,36)	169	88 (52,1)	5,29 (4,30; 8,80)	0,93 (0,69; 1,25) 0,6240	
≥ 3 Monate	108	41 (38,0)	15,05 (11,53; N.A.)	99	48 (48,5)	7,26 (5,88; 12,45)	0,57 (0,37; 0,87) 0,0094	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,6501
ja	9	4 (44,4)	8,02 (1,31; N.A.)	10	6 (60,0)	4,52 (0,72; N.A.)	0,51 (0,14; 1,86) 0,3020	
nein	278	128 (46,0)	11,96 (8,71; 19,02)	258	130 (50,4)	6,47 (4,99; 8,80)	0,79 (0,61; 1,01) 0,0613	
Vorherige adjuvante Therapie								0,8987
ja	21	8 (38,1)	N.A. (0,89; N.A.)	18	8 (44,4)	5,59 (0,95; N.A.)	0,75 (0,28; 2,02) 0,5564	
nein	266	124 (46,6)	11,53 (7,82; 19,02)	250	128 (51,2)	6,47 (4,99; 8,80)	0,79 (0,61; 1,01) 0,0594	

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,9944
ja	120	51 (42,5)	16,36 (9,10; 21,03)	105	50 (47,6)	7,03 (5,03; N.A.)	0,75 (0,51; 1,12) 0,1663	
nein	167	81 (48,5)	9,99 (4,70; N.A.)	163	86 (52,8)	5,59 (4,60; 8,02)	0,81 (0,59; 1,10) 0,1667	
Therapielinie I								0,7393
Zweitlinie	251	113 (45,0)	13,08 (9,10; 19,35)	239	118 (49,4)	6,87 (5,22; 8,97)	0,76 (0,59; 0,99) 0,0429	
Drittlinie	35	19 (54,3)	4,37 (1,87; N.A.)	29	18 (62,1)	4,47 (1,74; N.A.)	0,91 (0,48; 1,74) 0,7727	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Therapielinie II								0,8770
Zweitlinie	251	113 (45,0)	13,08 (9,10; 19,35)	239	118 (49,4)	6,87 (5,22; 8,97)	0,76 (0,59; 0,99) 0,0429	
Drittlinie / andere	36	19 (52,8)	4,37 (2,23; N.A.)	29	18 (62,1)	4,47 (1,74; N.A.)	0,86 (0,45; 1,65) 0,6547	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,3464
positiv	121	56 (46,3)	13,08 (9,10; N.A.)	115	61 (53,0)	5,88 (4,30; 8,97)	0,68 (0,47; 0,99) 0,0425	
negativ	106	45 (42,5)	10,84 (8,02; 19,35)	92	42 (45,7)	10,64 (4,57; N.A.)	0,83 (0,54; 1,28) 0,3982	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,1096*
positiv	93	43 (46,2)	13,24 (9,59; N.A.)	79	44 (55,7)	4,99 (3,75; 8,97)	0,57 (0,37; 0,88) 0,0105	

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

SUE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
negativ	134	58 (43,3)	13,73 (5,32; 21,03)	128	59 (46,1)	7,06 (5,22; N.A.)	0,88 (0,61; 1,27) 0,4992	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,0448**
positiv	84	39 (46,4)	13,08 (9,10; N.A.)	72	43 (59,7)	4,93 (3,42; 8,80)	0,52 (0,33; 0,81) 0,0036	
negativ	143	62 (43,4)	13,73 (8,02; 19,35)	135	60 (44,4)	8,02 (5,88; N.A.)	0,90 (0,63; 1,29) 0,5708	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,5989
Paclitaxel	67	32 (47,8)	13,73 (4,70; N.A.)	64	30 (46,9)	N.A. (2,07; N.A.)	0,88 (0,53; 1,45) 0,6132	
andere	220	100 (45,5)	11,53 (8,02; 21,03)	204	106 (52,0)	5,88 (4,93; 8,02)	0,75 (0,57; 0,99) 0,0430	
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentrales Nervensystem</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt SUE ohne Erfassung des Progresses der GrunderkrankungZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status mit Grenzwert 10% ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10% zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Für die übrige Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % fand sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status I und ECOG Performance Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale ECOG Performance Status I und ECOG Performance Status II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenanalysen nach Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamt population.

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

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

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

Tabelle 4-70: Hauptanalyse 2: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-057 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Alle Patienten	287	36 (12,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	268	55 (20,5)	15,70 (8,97; N.A.)	0,46 (0,30; 0,72) ⁽¹⁾ 0,0004 ⁽²⁾	
Region I								0,0944*
USA/Kanada	104	11 (10,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	94	18 (19,1)	8,80 (4,50; N.A.)	0,39 (0,18; 0,84) 0,0135	
Europa	131	16 (12,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	130	29 (22,3)	8,97 (7,10; N.A.)	0,40 (0,21; 0,75) 0,0034	
Rest der Welt	52	9 (17,3)	N.A. (13,73; N.A.)	44	8 (18,2)	15,70 (N.A.; N.A.)	0,98 (0,37; 2,61) 0,9656	
Region II								0,7183
Europa	131	16 (12,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	130	29 (22,3)	8,97 (7,10; N.A.)	0,40 (0,21; 0,75) 0,0034	
Nicht-Europa	156	20 (12,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	138	26 (18,8)	15,70 (9,23; 15,70)	0,52 (0,29; 0,95) 0,0316	
Altersgruppe I								0,1651*
< 65 Jahre	182	24 (13,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	144	24 (16,7)	N.A. (9,23; N.A.)	0,66 (0,37; 1,18) 0,1554	
≥ 65 Jahre	105	12 (11,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	124	31 (25,0)	15,70 (7,10; N.A.)	0,31 (0,16; 0,62) 0,0005	
Altersgruppe II								0,7937
< 75 Jahre	267	34 (12,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	249	51 (20,5)	15,70 (8,97; N.A.)	0,47 (0,30; 0,73) 0,0007	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
≥ 75 Jahre	20	2 (10,0)	N.A. (7,62; N.A.)	19	4 (21,1)	N.A. (3,45; N.A.)	0,43 (0,08; 2,47) 0,3324	
Altersgruppe III								0,3837
< 65 Jahre	182	24 (13,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	144	24 (16,7)	N.A. (9,23; N.A.)	0,66 (0,37; 1,18) 0,1554	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	10 (11,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	105	27 (25,7)	8,80 (7,10; N.A.)	0,31 (0,15; 0,64) 0,0010	
≥ 75 Jahre	20	2 (10,0)	N.A. (7,62; N.A.)	19	4 (21,1)	N.A. (3,45; N.A.)	0,43 (0,08; 2,47) 0,3324	
Altersgruppe IV								0,4043
< 65 Jahre	182	24 (13,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	144	24 (16,7)	N.A. (9,23; N.A.)	0,66 (0,37; 1,18) 0,1554	
≥ 65 - < 75 Jahre	85	10 (11,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	105	27 (25,7)	8,80 (7,10; N.A.)	0,31 (0,15; 0,64) 0,0010	
≥ 75 - < 85 Jahre	20	2 (10,0)	N.A. (7,62; N.A.)	18	3 (16,7)	N.A. (3,45; N.A.)	0,54 (0,09; 3,38) 0,5006	
≥ 85 Jahre	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	4,01 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,2829
männlich	148	17 (11,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	154	34 (22,1)	8,97 (8,54; N.A.)	0,34 (0,18; 0,62) 0,0003	
weiblich	139	19 (13,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	114	21 (18,4)	15,70 (9,23; 15,70)	0,63 (0,34; 1,19) 0,1515	
Ethnie I								>0,9999

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
weiß	262	34 (13,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	244	49 (20,1)	10,64 (8,80; N.A.)	0,49 (0,31; 0,77) 0,0016	
afroame- rikanisch	7	1 (14,3)	N.A. (1,08; N.A.)	9	2 (22,2)	N.A. (0,07; N.A.)	0,73 (0,07; 8,10) 0,7975	
asiatisch	9	0	N.A. (N.A.; N.A.)	8	4 (50,0)	6,37 (0,26; 15,70)	N.M.E. 0,0108	
andere	9	1 (11,1)	N.A. (0,16; N.A.)	7	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,3778	
Ethnie II								0,4816
weiß	262	34 (13,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	244	49 (20,1)	10,64 (8,80; N.A.)	0,49 (0,31; 0,77) 0,0016	
andere	25	2 (8,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	24	6 (25,0)	15,70 (6,37; 15,70)	0,25 (0,05; 1,24) 0,0672	
ECOG Performance Status I								0,1271*
0	83	5 (6,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	89	16 (18,0)	N.A. (8,54; N.A.)	0,22 (0,08; 0,63) 0,0021	
1	204	31 (15,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	178	39 (21,9)	10,64 (8,97; N.A.)	0,55 (0,34; 0,90) 0,0150	
ECOG Performance Status II								0,1263*
0	83	5 (6,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	89	16 (18,0)	N.A. (8,54; N.A.)	0,22 (0,08; 0,63) 0,0021	
≥ 1	204	31 (15,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	179	39 (21,8)	10,64 (8,97; N.A.)	0,55 (0,34; 0,90) 0,0154	
Krankheitsstadium								0,4714
IIIB	20	3 (15,0)	N.A. (7,62; N.A.)	22	3 (13,6)	N.A. (10,64; N.A.)	0,79 (0,16; 3,99) 0,7724	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
IV	267	33 (12,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	246	52 (21,1)	15,70 (8,80; N.A.)	0,45 (0,29; 0,70) 0,0003	
EGFR-Mutationsstatus I								0,1636*
positiv	43	3 (7,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	38	14 (36,8)	8,80 (3,42; 15,70)	0,16 (0,04; 0,56) 0,0011	
nicht nachgewiesen	164	22 (13,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	155	29 (18,7)	10,64 (7,10; N.A.)	0,56 (0,32; 0,99) 0,0440	
unbekannt	80	11 (13,8)	N.A. (13,73; N.A.)	75	12 (16,0)	N.A. (8,97; N.A.)	0,58 (0,24; 1,38) 0,2117	
EGFR-Mutationsstatus II								0,0635*
positiv	43	3 (7,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	38	14 (36,8)	8,80 (3,42; 15,70)	0,16 (0,04; 0,56) 0,0011	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	244	33 (13,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	230	41 (17,8)	N.A. (8,97; N.A.)	0,57 (0,36; 0,91) 0,0183	
ALK-Translokationsstatus I								0,7494
positiv	13	0	N.A. (N.A.; N.A.)	7	3 (42,9)	3,52 (0,13; 3,52)	N.M.E. 0,0020	
nicht nachgewiesen	110	14 (12,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	119	25 (21,0)	15,70 (6,80; 15,70)	0,46 (0,23; 0,90) 0,0207	
unbekannt	164	22 (13,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	142	27 (19,0)	N.A. (8,97; N.A.)	0,57 (0,32; 1,01) 0,0526	
ALK-Translokationsstatus II								0,9807
positiv	13	0	N.A. (N.A.; N.A.)	7	3 (42,9)	3,52 (0,13; 3,52)	N.M.E. 0,0020	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
nicht nachgewiesen/ unbekannt	274	36 (13,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	261	52 (19,9)	15,70 (8,97; N.A.)	0,51 (0,33; 0,80) 0,0025	
K-RAS-Mutationsstatus I								0,2285
positiv	27	5 (18,5)	N.A. (6,97; N.A.)	32	6 (18,8)	8,54 (3,52; 8,54)	0,66 (0,19; 2,28) 0,5106	
nicht nachgewiesen	58	3 (5,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	53	14 (26,4)	N.A. (4,37; N.A.)	0,21 (0,06; 0,73) 0,0065	
unbekannt	202	28 (13,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	183	35 (19,1)	15,70 (8,97; N.A.)	0,52 (0,31; 0,88) 0,0125	
K-RAS-Mutationsstatus II								0,5685
positiv	27	5 (18,5)	N.A. (6,97; N.A.)	32	6 (18,8)	8,54 (3,52; 8,54)	0,66 (0,19; 2,28) 0,5106	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	260	31 (11,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	236	49 (20,8)	15,70 (8,97; N.A.)	0,44 (0,28; 0,70) 0,0004	
MET-Rezeptorstatus I								0,5906
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	1 (50,0)	N.A. (1,51; N.A.)	1,41 (0,08; 23,57) 0,8084	
nicht nachgewiesen	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
unbekannt	280	35 (12,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	263	54 (20,5)	15,70 (8,97; N.A.)	0,45 (0,29; 0,70) 0,0003	
MET-Rezeptorstatus II								0,3055

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	2	1 (50,0)	N.A. (0,69; N.A.)	2	1 (50,0)	N.A. (1,51; N.A.)	1,41 (0,08; 23,57) 0,8084	
nicht nachgewiesen/ unbekannt	285	35 (12,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	266	54 (20,3)	15,70 (8,97; N.A.)	0,45 (0,29; 0,71) 0,0003	
Zelltyp NSCLC								0,4331
Adenokarzinom	263	31 (11,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	253	53 (20,9)	15,70 (9,23; N.A.)	0,43 (0,27; 0,68) 0,0002	
andere	24	5 (20,8)	N.A. (5,42; N.A.)	15	2 (13,3)	8,97 (N.A.; N.A.)	1,02 (0,19; 5,48) 0,9810	
Raucher								0,4970
ja	228	30 (13,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	209	39 (18,7)	N.A. (8,80; N.A.)	0,52 (0,32; 0,85) 0,0083	
andere	59	6 (10,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	59	16 (27,1)	9,23 (6,37; N.A.)	0,35 (0,14; 0,90) 0,0226	
ZNS-Metastasen								0,9174
ja	33	4 (12,1)	N.A. (5,42; N.A.)	34	7 (20,6)	N.A. (4,67; N.A.)	0,37 (0,10; 1,44) 0,1368	
nein	254	32 (12,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	234	48 (20,5)	15,70 (8,97; N.A.)	0,48 (0,30; 0,76) 0,0014	
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung								0,1097*
< 1 Jahr	172	23 (13,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	162	27 (16,7)	N.A. (8,54; N.A.)	0,66 (0,37; 1,16) 0,1431	
andere	115	13 (11,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	106	28 (26,4)	15,70 (8,80; 15,70)	0,29 (0,14; 0,57) 0,0002	

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

Therapie-abbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I								0,0457**
< 3 Monate	179	24 (13,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	169	29 (17,2)	N.A. (8,54; N.A.)	0,65 (0,38; 1,13) 0,1269	
3 - 6 Monate	58	7 (12,1)	N.A. (13,73; N.A.)	52	7 (13,5)	N.A. (10,64; N.A.)	0,57 (0,19; 1,75) 0,3229	
> 6 Monate	50	5 (10,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	47	19 (40,4)	9,23 (4,01; 15,70)	0,15 (0,05; 0,42) <0,0001	
Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II								0,1403*
< 3 Monate	179	24 (13,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	169	29 (17,2)	N.A. (8,54; N.A.)	0,65 (0,38; 1,13) 0,1269	
≥ 3 Monate	108	12 (11,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	99	26 (26,3)	15,70 (9,23; 15,70)	0,27 (0,13; 0,56) 0,0002	
Vorherige neoadjuvante Therapie								0,9810
ja	9	2 (22,2)	N.A. (5,68; N.A.)	10	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,4452	
nein	278	34 (12,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	258	55 (21,3)	15,70 (8,97; N.A.)	0,44 (0,28; 0,69) 0,0002	
Vorherige adjuvante Therapie								0,8056
ja	21	2 (9,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	18	3 (16,7)	N.A. (3,55; N.A.)	0,46 (0,08; 2,75) 0,3815	
nein	266	34 (12,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	250	52 (20,8)	15,70 (8,97; N.A.)	0,47 (0,30; 0,73) 0,0007	
Vorherige Erhaltungstherapie (CRF)								0,6344
ja	120	13 (10,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	105	17 (16,2)	N.A. (8,54; N.A.)	0,53 (0,26; 1,11) 0,0877	

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

	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
Therapieabbruch wegen UE Subgruppen	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 Interaktionstests ^{(3) (4)}
nein	167	23 (13,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	163	38 (23,3)	10,64 (8,97; N.A.)	0,44 (0,26; 0,76) 0,0024	
Therapielinie I								0,9038
Zweitlinie	251	32 (12,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	239	47 (19,7)	N.A. (8,97; N.A.)	0,47 (0,30; 0,75) 0,0013	
Drittlinie	35	4 (11,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	29	8 (27,6)	15,70 (4,50; N.A.)	0,44 (0,13; 1,47) 0,1719	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Therapielinie II								0,8089
Zweitlinie	251	32 (12,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	239	47 (19,7)	N.A. (8,97; N.A.)	0,47 (0,30; 0,75) 0,0013	
Drittlinie / andere	36	4 (11,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	29	8 (27,6)	15,70 (4,50; N.A.)	0,42 (0,13; 1,40) 0,1464	
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %								0,2927
positiv	121	15 (12,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	115	27 (23,5)	8,97 (6,80; N.A.)	0,35 (0,18; 0,69) 0,0014	
negativ	106	12 (11,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	92	17 (18,5)	10,64 (9,23; 15,70)	0,49 (0,23; 1,06) 0,0642	
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %								0,5645
positiv	93	12 (12,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	79	17 (21,5)	8,97 (6,80; N.A.)	0,35 (0,16; 0,76) 0,0062	
negativ	134	15 (11,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	128	27 (21,1)	15,70 (9,23; 15,70)	0,44 (0,23; 0,85) 0,0120	
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %								0,8340

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

Therapieabbruch wegen UE Subgruppen	Nivolumab			Docetaxel			Nivolumab vs. Docetaxel	
	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) (4)}
positiv	84	11 (13,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	72	14 (19,4)	8,97 (6,80; N.A.)	0,41 (0,18; 0,93) 0,0292	
negativ	143	16 (11,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	135	30 (22,2)	10,64 (9,23; 15,70)	0,40 (0,22; 0,76) 0,0036	
Art der vorherigen Therapie in Bezug auf Paclitaxel								0,4766
Paclitaxel	67	10 (14,9)	N.A. (13,73; N.A.)	64	13 (20,3)	N.A. (7,10; N.A.)	0,59 (0,26; 1,37) 0,2168	
andere	220	26 (11,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	204	42 (20,6)	15,70 (8,80; 15,70)	0,43 (0,26; 0,72) 0,0009	

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; K-RAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET = Hepatocyte Growth Factor Receptor; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ZNS = Zentrales Nervensystem

- (1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
- (2) Unstratifizierter Log-rank Test.
- (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
- (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der GrunderkrankungZu den Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden getrennt nach Subgruppenmerkmalen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression (mit Fokus auf den Grenzwert 10 %) und bzgl. weiterer Subgruppenmerkmale dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalyse nach Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Zeit seit Beendigung der letzten Therapie I zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenanalysen nach Region I, Altersgruppe I, ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II, EGFR-Mutationsstatus I, EGFR-Mutationsstatus II, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Region I, Altersgruppe I, EGFR-Mutationsstatus I, Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung und Zeit seit Beendigung der letzten Therapie II zeigte sich ein homogenes Bild. Die Punktschätzer der Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung wie diejenigen für die Gesamtpopulation.

Für die Subgruppenmerkmale ECOG Performance Status I, ECOG Performance Status II und EGFR-Mutationsstatus II ergaben sich für die Subgruppen statistisch signifikante Ergebnisse analog zur Gesamtpopulation.

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

Insgesamt sind die Ergebnisse der weiteren Subgruppenanalysen homogen zu denen der 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 – CA209-057

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 CA209-057 wurde in parallelen Gruppen die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-platteneithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie untersucht. Hierbei zeigten sich die im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse.

Ergebnisse

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt die Studie CA209-057 einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,73 (95 %-KI: 0,60; 0,89), $p = 0,0015$. Damit wurde das Sterberisiko durch Nivolumab um 27 % gegenüber Docetaxel gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit in der Docetaxel-Gruppe betrug 9,36 Monate (95 %-KI: 8,05; 10,68) und in der Nivolumab-Gruppe 12,19 Monate (95 %-KI: 9,66; 14,98). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 2,83 Monaten gegenüber den Patienten in der Docetaxel-Gruppe auf. Die 1-Jahres-Überlebensrate für Nivolumab war mit 50,5 % (95 %-KI: 44,6; 56,1) deutlich höher als in der Docetaxel-Gruppe mit 39,0 % (95 %-KI: 33,3; 44,6). Es zeigte sich damit ein konsistenter Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu Gunsten von Nivolumab werden weiterhin durch Vorteile bei den Endpunkten objektive Ansprechrate (ORR; RR 1,55 (95 %-KI: 1,05; 2,29) und mediane Dauer des Ansprechens (DOR; 17,15 Monate vs. 5,55 Monate) gestützt. Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe.

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome für fünf der sieben Skalen ein signifikanter Unterschied (Dyspnoe) bzw. ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel:

- Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome: 0,65 (95 %-KI: 0,49; 0,85), $p = 0,002$,
- Fatigue: 0,59 (95 %-KI: 0,46; 0,76), $p < 0,001$,
- Husten: 0,67 (95 %-KI: 0,50; 0,88), $p = 0,004$,
- Dyspnoe: 0,74 (95 %-KI: 0,58; 0,96), $p = 0,022$
- Blutiger Auswurf: 0,51 (95 %-KI: 0,32; 0,81), $p = 0,004$.

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome um 26 % bis 49 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Nivolumab-Gruppe 1,2 bis 10,7 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe. In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) wird dieser Vorteil von Nivolumab für folgende Skalen bestätigt: Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome, Fatigue und Dyspnoe. Für die beiden anderen Skalen zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe.

In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigte sich für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und die beiden Symptomskalen Fatigue und Dyspnoe ein hoch signifikanter Unterschied und für die Symptomskala Schmerz ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: die adjustierten mittleren Differenzen Nivolumab minus Docetaxel lagen zwischen -5,1 und -12,6. Für die anderen Skalen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe.

Basierend auf der Sensitivitätsanalyse mit dem Pattern-Mixture-Modell (PMM) für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome werden die fehlenden Daten bei der Erhebung des LCSS als zufällig angesehen, was auf unverzerrte Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome und mit dem MMRM hindeutet.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Es zeigt sich hier ein positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab. Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Morbidität gemäß dem Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome über die Zeit.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab

vs. Docetaxel: 0,76 (95 %-KI: 0,59; 0,98), $p = 0,032$. Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des Gesundheitszustands um 24 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel.

In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus Docetaxel: 5,3 (95 %-KI: 1,4; 9,3), $p = 0,008$.

Basierend auf der Sensitivitätsanalyse mit dem Pattern-Mixture-Modell (PMM) für den EQ-5D-VAS werden die fehlenden Daten bei der Erhebung des EQ-5D-VAS als zufällig angesehen, was auf unverzerrte Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung und mit dem MMRM hindeutet.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Es zeigt sich hier ein positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab. Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS über einen langen Zeitraum.

Verbesserung der Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung für alle vier Skalen ein signifikanter Unterschied (Symptombelastung) bzw. ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel:

- Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems 0,63 (95 %-KI: 0,48; 0,82), $p < 0,001$
- Symptombelastung 0,76 (95 %-KI: 0,59; 0,99), $p = 0,040$
- Aktivitätsbeeinträchtigung 0,66 (95 %-KI: 0,51; 0,86), $p = 0,002$
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,64 (95 %-KI: 0,49; 0,82), $p < 0,001$.

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die Verschlechterung der Lebensqualität um 24 % bis 37 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe 0,1 bis 5,1 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe. In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) wird dieser Vorteil von Nivolumab für folgende Skalen bestätigt: Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigte sich für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems und die beiden Skalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: die adjustierten mittleren Differenzen Nivolumab minus Docetaxel lagen zwischen 8,3 und 21,5. Für die Skala Symptombelastung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe.

Basierend auf der Sensitivitätsanalyse mit dem Pattern-Mixture-Modell (PMM) für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems werden die fehlenden Daten bei der Erhebung des LCSS als zufällig angesehen, was auf unverzerrte Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und mit dem MMRM hindeutet.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Es zeigt sich hier ein positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab. Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems über einen langen Zeitraum.

Generische Lebensqualität

Für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Docetaxel-Gruppe.

In der Sensitivitätsanalyse mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigte sich für die Skalen Beweglichkeit/Mobilität und alltägliche Tätigkeiten ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: die adjustierten mittleren Differenzen Nivolumab minus Docetaxel betragen -0,16 bzw. -0,21. Für die anderen Skalen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe.

Basierend auf der Sensitivitätsanalyse mit dem Pattern-Mixture-Modell (PMM) für den EQ-5D-Index-Wert werden die fehlenden Daten bei der Erhebung des EQ-5D als zufällig angesehen, was auf unverzerrte Ergebnisse für die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und mit dem MMRM hindeutet.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Es zeigt sich hier ein positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab. Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten,

profitierten zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert über die Zeit.

Verbesserung der Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für die Hauptanalyse 1 der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) zeigte sich gegenüber Docetaxel für jegliches UE und UE Grad 3-4 ein hoch signifikanter Unterschied und für Therapieabbruch wegen UE ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab um 39 % bis 57 % gegenüber Docetaxel für diese drei UE-Kategorien gesenkt. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 4,83 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe: Nivolumab vs. Docetaxel: 5,49 vs. 0,66 Monate.

In der Hauptanalyse 2 der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung waren die Ergebnisse sogar besser als in der Hauptanalyse 1. Für alle vier UE-Kategorien (jegliches UE, UE Grad 3-4, Therapieabbruch wegen UE bzw. schwerwiegende UE) zeigten sich gegenüber Docetaxel statistisch hoch signifikante Unterschiede bzw. signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab gegenüber Docetaxel um 22 % bis 57 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung war in der Nivolumab-Gruppe in allen vier UE-Kategorien länger als in der Docetaxel-Gruppe: für UE Grad 3-4 um 5,55 Monate und für schwerwiegende UE um 5,91 Monate länger: Nivolumab vs. Docetaxel für UE Grad 3-4: 6,21 vs. 0,66 Monate; für SUE: 11,96 vs. 6,05 Monate.

Auch die Zusatzanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Arzneimittelnebenwirkung (NW) bestätigt die Ergebnisse für die UE: statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten einer NW durch Nivolumab um 60 % bis 89 % gegenüber Docetaxel für alle vier NW-Kategorien.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen (2) berücksichtigt. 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 CA209-057 durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Hinweis auf Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 560 durchgeführten Interaktionstests (jeweils 35 Subgruppen bei Gesamtüberleben, den 7 Wirksamkeits- und bei den 8 Verträglichkeitsendpunkten) bedeutet dies, dass 112 falsch positive Ergebnisse zu erwarten waren. 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 560 durchgeführten Interaktionstests waren demnach 28 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Des Weiteren ist insbesondere durch das Aufteilen der Studienpopulation in kleinere Untergruppen die Studie CA209-057 nicht dahingehend gewertet, um Überlegenheit von Nivolumab vs. Docetaxel in den Subgruppen aufzudecken (30).

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen bzgl. der PD-L1-Tumorexpression

Wegen einer möglichen medizinischen Rationale aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab und der Ausprägung der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse und der Zusatznutzen auf Endpunktebene für Patienten mit hoher und niedriger PD-L1-Tumorexpression (operationalisiert über eine PD-L1-Tumorexpression von größer (positiv) bzw. kleiner (negativ) als 10 %) separat bei der Nutzenableitung diskutiert, sofern ein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion vorliegt. Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % wurde gewählt, da dieser Trennpunkt, im Vergleich zu den weiteren präspezifizierten Trennpunkten mit den Grenzwerten 1% und 5%, die größte Interaktion zeigte. Da keine Stratifizierung nach dem PD-L1-Expressionsniveau erfolgte, sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Unsicherheit behaftet. Daher werden nachfolgend die Ergebnisse für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % (Subgruppe positiv mit $\geq 10\%$ und Subgruppe negativ mit $< 10\%$) zusammengefasst. Die einzelnen Ergebnisse für dieses Subgruppenmerkmal und für die Subgruppenmerkmale PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % und PD-L1-Status mit Grenzwert 5 % sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUE in beiden Hauptanalysen (alle erfassten UE (inkl. Progress) sowie UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion sowie für die Endpunkte EQ-5D-Index-Wert, alltägliche Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D und Therapieabbruch wegen UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) ein Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$). Die Ergebnisse für diese Endpunkte werden nachfolgend beschrieben.

Dagegen fanden sich für die Endpunkte Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, die drei Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung und Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D, jegliches UE und UE Grad 3-4 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) sowie jegliches UE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation für das

Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %. Für diese Endpunkte gelten die Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben und das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich für die Subgruppe positiv ein statistisch signifikantes Ergebnis analog zur Gesamtpopulation. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,40 (95 %-KI: 0,26; 0,59), $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Nivolumab um 60 % gegenüber Docetaxel gesenkt wurde. Die mediane Überlebenszeit in der Docetaxel-Gruppe betrug 7,95 Monate (95 %-KI: 6,28; 9,99) und in der Nivolumab-Gruppe 19,38 Monate (95 %-KI: 15,21; N.A.). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 11,43 Monaten gegenüber den Patienten in der Docetaxel-Gruppe auf. Für die Subgruppe negativ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe.

Für den Endpunkt EQ-5D-Index-Wert und das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich für die Subgruppe positiv ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,50 (95 %-KI: 0,28; 0,87), $p = 0,014$. Für die Subgruppe negativ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe analog zur Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D und das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich für die Subgruppe positiv ein statistisch signifikantes Ergebnis analog zur Gesamtpopulation. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus Docetaxel: -0,27 (95 %-KI: -0,43; -0,11), $p = 0,001$. Für die Subgruppe negativ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe. Der Punktschätzer der Subgruppe negativ zeigte in die gleiche Richtung wie der für die Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D und das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich für die Subgruppe positiv ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus Docetaxel: -0,22 (95 %-KI: -0,38; -0,07), $p = 0,006$. Für die Subgruppe negativ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe. Der Punktschätzer der Subgruppe negativ zeigte in die gleiche Richtung wie der für die Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt SUE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) und das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich für die Subgruppe positiv ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,52 (95 %-KI: 0,32; 0,84), $p = 0,0060$. Für die Subgruppe negativ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe analog zur Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt SUE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung und das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich für die Subgruppe positiv ein statistisch signifikantes Ergebnis analog zur Gesamtpopulation. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,52 (95 %-KI: 0,33, 0,81), $p = 0,0036$. Für die Subgruppe negativ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe analog zur Gesamtpopulation. Der Punktschätzer der Subgruppe negativ zeigte in die gleiche Richtung wie der für die Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) und das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % ergab sich für die Subgruppe positiv ein statistisch signifikantes Ergebnis analog zur Gesamtpopulation. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,33 (95 %-KI: 0,14; 0,74), $p = 0,0051$. Für die Subgruppe negativ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe. Der Punktschätzer der Subgruppe negativ zeigte in die gleiche Richtung wie der für die Gesamtpopulation.

In der Gesamtschau wird jedoch auf eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens in Abhängigkeit der PD-L1-Tumorexpression verzichtet (siehe Abschnitt 4.4.2).

Zu weiteren Subgruppenanalysen

Aufgrund der fehlenden Power für die Subgruppenanalysen 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 traf insbesondere auf die folgenden gruppierenden Variablen zu, die Ausprägungen mit weniger als 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufweisen:

- Altersgruppe IV
- Ethnie I
- ECOG Performance Status II
- ALK-Translokationsstatus I
- ALK-Translokationsstatus II
- MET-Rezeptorstatus I
- MET-Rezeptorstatus II
- Vorherige adjuvante Therapie
- Therapielinie I

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.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich daher aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den medizinischen Zusatznutzen bei der Population der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie herangezogen.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und den drei TKI Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht mehr angezeigt ist. Dies sind gemäß G-BA vor allem Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, definiert als ECOG Performance Status 4, 3 und ggf. 2, nicht in Frage kommt und für die zudem die drei oben genannten TKI nicht mehr angezeigt sind. Für diese Teilpopulation bestimmte der G-BA BSC als ZVT.

Die Aufteilung des G-BA in Chemotherapie- oder TKI-geeignete und Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten resultiert nach Verständnis von BMS zum Großteil aus dem spezifischen Verträglichkeitsprofil der Chemotherapien Docetaxel und Pemetrexed. Insbesondere Toxizitäten und der Allgemeinzustand der Patienten limitieren den Einsatz von Docetaxel und Pemetrexed. Desweiteren wird von einigen Patienten eine weitere Chemotherapie abgelehnt.

Es ist allerdings fraglich, ob die an der Eignung der verfügbaren Therapiealternativen (z.B. für Docetaxel) ausgerichtete Differenzierung auf eine mögliche Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein. Patienten, für die generell keine weiteren antineoplastischen Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands oder bei dominierender Komorbidität, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können. Dieses bestätigt auch die DGHO (7).

Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten verglichen. Jedoch können nach Ansicht von BMS die Ergebnisse bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Die Übertragbarkeit ist v.a. durch die großen, statistisch hoch signifikanten Effekte von Nivolumab gerechtfertigt. So wurde der medizinische Zusatznutzen gegenüber Docetaxel für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)

Derzeit gibt es zwei aktive Studien für Patienten mit einem NSCLC, in die auch Patienten mit einem ECOG Performance Status 2 eingeschlossen werden können: CA209-153 und CA209-171 mit Nivolumab in allen Behandlungsarmen (8-10). Dass die Übertragbarkeit zulässig ist, zeigen erste Ergebnisse der Studie CA209-153. In dieser Studie werden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger systemischer Therapie und ECOG Performance Status 0, 1 und 2 mit Nivolumab behandelt. Die mediane Beobachtungszeit beim 1. Datenschnitt vom 31.12.2014 betrug 10,4 Wochen. Die Wirksamkeit von Nivolumab, definiert als Ansprechen auf die Therapie, zeigte in der Subgruppe ECOG Performance Status 2 eine vergleichbare Wirksamkeit zu der Subgruppe ECOG Performance Status 0 und 1 (siehe Tabelle 4-71 und Abbildung 10). Die Ansprechraten bzgl. des kompletten Ansprechens und der stabilen Erkrankung sowie die Änderung der Läsionsgröße zu Studienbeginn waren ebenfalls vergleichbar. Die Rate bzgl. des partiellen Ansprechens war in der Subgruppe ECOG Performance Status 2 höher (8). Auch die Verträglichkeit, gemessen an Arzneimittelnebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang mit Nivolumab stehen, war vergleichbar in den beiden Subgruppen. Bei den allgemeinen unerwünschten Ereignissen ergaben sich Unterschiede, die vermutlich auch durch den unterschiedlichen Allgemeinzustand der Patienten in den beiden Subgruppen bedingt sein könnten. Diese Daten geben erste Hinweise, dass Patienten unabhängig von ihrem ECOG Performance Status von Nivolumab in ähnlicher Weise profitieren, und unterstützen eine Übertragbarkeit der Effekte auf Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten haben bisher keine aktive therapeutische Alternative. Bisher stehen für diese Patienten lediglich palliative Ansätze im Sinne von BSC zur Verfügung. BMS geht davon aus, dass ein Teil dieser Patienten nun mit Nivolumab eine effektive und verträgliche Therapieoption hat.

Der in den Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten gefundene relative Behandlungseffekt beim Überleben zu Gunsten von Nivolumab stellt eine untere Grenze des zu erwartenden relativen Behandlungseffekts von Nivolumab gegenüber BSC dar, da unter BSC primär keine Überlebenszeitverlängerung zu erwarten ist bzw. die Shepherd-Studie bereits zeigte, dass BSC im Vergleich zu Docetaxel in Bezug auf die Überlebenszeitverlängerung unterlegen ist (11). Die erhebliche Überlegenheit in der Verträglichkeit und der deutliche Vorteil bei der Morbidität und Lebensqualität von

Nivolumab gegenüber Docetaxel können jedoch nur unter Vorbehalt auf die Situation mit BSC übertragen werden, da BSC im Gegensatz zu Docetaxel keine aktive Behandlung mit entsprechenden Nebenwirkungen darstellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber BSC in Bezug auf Verträglichkeit, Morbidität und Lebensqualität bleibt daher unklar.

Deutlich bleiben der große Überlebensvorteil bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil und somit die Verfügbarkeit einer Therapie für Patienten, die bisher keine aktive Therapie erhalten konnten.

Im bereits zugelassenen und bewerteten Anwendungsgebiet B (lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen) lag für Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist, eine vergleichbare Datenlage vor. Auch dort wurde die obige Argumentationslinie zur Übertragbarkeit vorgetragen. Nach Ansicht von BMS ist die Übertragbarkeit nach wie vor gerechtfertigt. Im Anwendungsgebiet B hat der G-BA auf Basis der vorliegenden Daten letztlich entschieden, dass für Docetaxel-ungeeignete Patienten kein Zusatznutzen nachgewiesen ist (12).

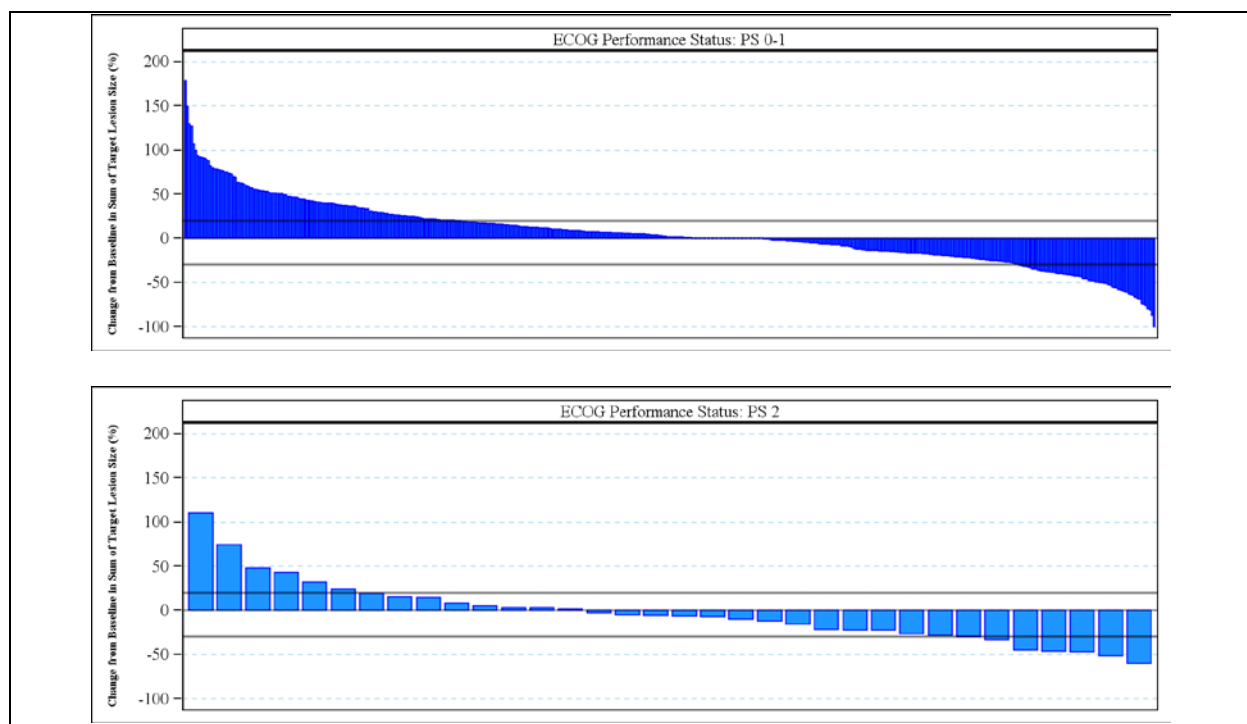


Abbildung 10: Änderung der Läsionsgröße (als Summe der Größe aller Ziel-Läsionen) zu Studienbeginn nach ECOG Performance Status aus CA209-153

Quelle: (8)

Tabelle 4-71: Ansprechrate und Verträglichkeit von Nivolumab nach ECOG Performance Status aus CA209-153

	Nivolumab ECOG PS 0-1 n (%)	Nivolumab ECOG PS 2 n (%)	Nivolumab Gesamt n (%)
Ansprechen⁽¹⁾:	N = 489	N = 35	N = 531
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Partielles Ansprechen (PR)	54 (11)	7 (20)	63 (12)
Stabile Erkrankung (SD)	214 (44)	16 (46)	233 (44)
Verträglichkeit⁽²⁾:	N = 742	N = 65	N = 824
Jegliches UE	683 (92)	62 (95)	762 (93)
UE Grad 3-4	268 (36)	33 (51)	311 (38)
Schwerwiegende UE	257 (35)	42 (65)	309 (38)
Therapieabbruch wegen UE	69 (9)	16 (25)	87 (11)
Jegliche NW	403 (54)	27 (42)	439 (53)
NW Grad 3-4	52 (7)	4 (6)	59 (7)
Schwerwiegende NW	18 (2)	3 (5)	23 (3)
Jegliches irUE	253 (34)	22 (34)	282 (34)
<p>CR = komplettes Ansprechen; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; irUE = immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; NW = Arzneimittelnebenwirkung; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Lt. RECIST Version 1.1; Auswertung auf Basis aller Patienten mit mindestens einer Tumorbewertung während der Studie.</p> <p>(2) Von den insgesamt 824 behandelten Patienten hatten N = 742 einen ECOG PS 0-1, N = 65 einen ECOG PS 2 und von N = 17 Patienten lagen keine Daten zum ECOG PS vor.</p>			

Quelle: (8)

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

Nicht zutreffend.

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.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 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 4-72: 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

4.3.2.1.3.1 <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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-73: 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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-74: 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 4-75: 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.

Nicht zutreffend.

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 4-76: 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>	

Nicht zutreffend.

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 die übliche 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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.2.1.3.2 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	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.

Nicht zutreffend.

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 4-78: 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 4-79: 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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*

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-80: 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Für den direkten Vergleich von Nivolumab vs. Docetaxel konnte die RCT CA209-057 identifiziert werden. CA209-057 ist eine multizentrische, internationale RCT, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die vorliegende Studie CA209-057 entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (44). 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), unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3-4 und schwerwiegende UE (SUE) wurde als niedrig eingestuft.

Darüber hinaus war die RCT CA209-057 eine Phase-III-Zulassungsstudie.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studienpopulation von CA209-057 für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie hoch.

Zusätzlich zur hohen Aussagekraft der Studienergebnisse eignet sich die Studie CA209-057 aus mehreren Gründen als Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel im Anwendungsgebiet:

- Das neue Anwendungsgebiet ist eine Zulassungserweiterung, so dass schon Erfahrungen bezüglich des generellen Sicherheitsprofils von Nivolumab vorliegen.
- Bei onkologischen Indikationen liegt in der Regel nur eine Phase-III-Zulassungsstudie vor, dies wird von der EMA akzeptiert (3, 4), insbesondere bei Zulassungserweiterungen.
- Die Studie CA209-057 wurde aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils für die mit Nivolumab behandelten Patienten im Vergleich zu Docetaxel basierend auf der formalen Interimsanalyse vorzeitig beendet, damit Patienten nach Beendigung ihrer Docetaxel-Behandlung von Nivolumab im Rahmen einer offenen Extensionsphase profitieren können (Abschnitt 4.3.1.2.1).
- Die Studie CA209-057 ist eine multizentrische Studie mit 106 Zentren (mindestens 10 Zentren laut IQWiG).
- Eine Vielzahl von Effektschätzern hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert (hoch signifikant, $p < 0,01$; siehe Tabelle 4-81).
- Die Studie CA209-057 zeigt konsistente Ergebnisse über alle untersuchten Subgruppen hinweg (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Zusammengefasst ist die Aussagekraft der Nachweise für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie hoch.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und den drei TKI Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht mehr angezeigt ist. Dies sind gemäß G-BA vor allem Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, definiert als ECOG Performance Status 4, 3 und ggf. 2, nicht in Frage kommt und für die zudem die drei oben genannten TKI nicht mehr angezeigt sind. Für diese Teilpopulation bestimmte der G-BA BSC als ZVT.

Die Aufteilung des G-BA in Chemotherapie- oder TKI-geeignete und Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten resultiert nach Verständnis von BMS zum Großteil aus dem

spezifischen Verträglichkeitsprofil der Chemotherapien Docetaxel und Pemetrexed. Es ist allerdings fraglich, ob die an der Eignung der verfügbaren Therapiealternativen (z.B. für Docetaxel) ausgerichtete Differenzierung auf eine mögliche Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten untersucht. Jedoch können nach Ansicht von BMS die Ergebnisse bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Dass die Übertragbarkeit zulässig ist, zeigen erste Ergebnisse der Studie CA209-153. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials durch die Übertragung der Ergebnisse wird die Aussagekraft der Nachweise für Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten als niedrig angesehen.

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.

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Die in der Studie CA209-057 für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger

Chemotherapie betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Studie CA209-057 (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 ($p < 0,01$) als Beleg, bei Effektschätzern mit $p \leq 0,05$ aber $\geq 0,01$ als Hinweis.
- Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0,05$) bei großen Effekten (Erhöhung der Ergebnissicherheit lt. IQWiG Methoden (2)) oder bei Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,01$; analog zur Ableitung eines Belegs) als Hinweis, anderenfalls als Anhaltspunkt.

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS wurden eine Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) und eine Sensitivitätsanalyse (MMRM) durchgeführt. Die Hauptanalyse diente zur Beurteilung der klinischen Relevanz. Für diese Endpunkte wurde somit nur dann ein Zusatznutzen für Nivolumab abgeleitet, wenn beide Analysen ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab zeigten. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde primär basierend auf der Hauptanalyse abgeleitet.

Wegen einer möglichen medizinischen Rationale aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab und der Ausprägung der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse und der Zusatznutzen auf Endpunktebene für Patienten mit hoher und niedriger PD-L1-Tumorexpression (operationalisiert über eine PD-L1-Tumorexpression von größer (positiv) bzw. kleiner (negativ) als 10 %) separat bei der Nutzenableitung diskutiert, sofern ein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion vorliegt. Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

In der Gesamtschau ist eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens in Abhängigkeit einer hohen oder niedrigen PD-L1-Tumorexpression nicht sachgerecht. BMS zeigt mit der vorliegenden Studie CA209-057, dass der Biomarker PD-L1 kein eindeutiges Instrument darstellt, einen Therapieerfolg in Bezug auf das Gesamtüberleben vorauszusagen (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Auch Patienten mit einer niedrigen bzw. keiner PD-L1-Tumorexpression profitieren von einer Therapie mit Nivolumab und haben eine Chance auf längerfristiges Überleben. So ist etwa die Dauer des Ansprechens (DOR), die eine Maßzahl für längerfristiges Überleben ist, bei diesen Patienten deutlich länger mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der PD-L1-Tumorexpression und gilt für Patienten mit niedriger und hoher Expression gleichermaßen. PD-L1 als Immunbiomarker ist im Gegensatz zu Treibermutationen wie EGFR oder ALK kein binärer Biomarker. PD-L1 ist ein dynamischer und induzierbarer Immunbiomarker, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten kann daher kein Grenzwert der PD-L1-Tumorexpression als alleinige

Grundlage einer Therapieentscheidung abgeleitet werden. Eine abschließende Kategorisierung des Zusatznutzens auf Grundlage eines PD-L1-Expressionsniveaus erscheint vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht. Dennoch werden auch vor dem Hintergrund der gefundenen ausgeprägten Interaktionen die Ergebnisse der Subgruppen bzgl. des PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % (hohe und niedrige PD-L1-Tumorexpression) in der nachfolgenden Tabelle 4-81 ergänzend dargestellt.

In Tabelle 4-81 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Docetaxel für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-81: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-057

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben Gesamtpopulation	HR = 0,73 (0,60; 0,89) p = 0,0015 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 12,19 vs. 9,36 1-Jahres-Überlebensraten: 50,5 % vs. 39,0 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Gesamtüberleben PD-L1-Status: ≥ 10 %	HR = 0,40 (0,26; 0,59) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 19,38 vs. 7,95 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Gesamtüberleben PD-L1-Status: < 10 %	HR = 1,00 (0,76; 1,31) p = 0,9952 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 9,86 vs. 10,28	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidity)		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS		
Index-Wert der krankheits- bedingten Symptome Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,65 (0,49; 0,85) p = 0,002 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = -5,2 (-8,1; -2,3); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Fatigue Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,59 (0,46; 0,76) p < 0,001 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = -12,2 (-17,3; -7,2); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Dyspnoe Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,74 (0,58; 0,96) p = 0,022 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = -12,6 (-17,2; -8,0); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Husten und blutiger Auswurf (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab / Sensitivitätsanalyse (MMRM) statistisch nicht signifikant. Schmerz (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch nicht signifikant / Sensitivitätsanalyse (MMRM) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab. Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation): Kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
EQ-5D-VAS Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,76 (0,59; 0,98) p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
EQ-5D-VAS PD-L1-Status: ≥ 10 %	Es gelten die Ergebnisse für die Gesamtpopulation, da die Subgruppenanalyse keinen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zeigt.	Zusatznutzen: Ausmaß gering
EQ-5D-VAS PD-L1-Status: < 10 %		
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität LCSS		
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,63 (0,48; 0,82) p < 0,001 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 21,5 (10,4; 32,6); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Aktivitätsbeeinträchtigung Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 8,3 (3,6; 13,1); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität Gesamtpopulation	Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) HR = 0,64 (0,49; 0,82) p < 0,001 Sensitivitätsanalyse (MMRM) mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 9,6 (5,3; 13,9); p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Symptombelastung (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch signifikant zu Gunsten von Nivolumab / Sensitivitätsanalyse (MMRM) statistisch nicht signifikant.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität EQ-5D		
EQ-5D-Index-Wert (Gesamtpopulation): Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch nicht signifikant		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EQ-5D-Index-Wert PD-L1-Status: ≥ 10 %	HR = 0,50 (0,28; 0,87) p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
EQ-5D-Index-Wert PD-L1-Status: < 10 %	HR = 1,17 (0,82; 1,67) p = 0,392	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress))		
Jegliches UE Gesamtpopulation	HR = 0,58 (0,49; 0,69) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Jegliches UE PD-L1-Status: ≥ 10 %	Es gelten die Ergebnisse für die Gesamtpopulation, da die Subgruppenanalyse keinen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zeigt.	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Jegliches UE PD-L1-Status: < 10 %		
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ Gesamtpopulation	HR = 0,43 (0,35; 0,54) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ PD-L1-Status: ≥ 10 %	Es gelten die Ergebnisse für die Gesamtpopulation, da die Subgruppenanalyse keinen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zeigt.	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ PD-L1-Status: < 10 %		
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation	HR = 0,94 (0,73; 1,22) p = 0,6625	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Schwerwiegende UE (SUE) PD-L1-Status: $\geq 10\%$	HR = 0,52 (0,32; 0,84) p = 0,0060 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Schwerwiegende UE (SUE) PD-L1-Status: $< 10\%$	HR = 1,26 (0,86; 1,84) p = 0,2408	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation	HR = 0,606 (0,408; 0,898) p = 0,0118 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Therapieabbruch wegen UE PD-L1-Status: $\geq 10\%$	HR = 0,33 (0,14; 0,74) ⁽¹⁾ p = 0,0051 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Therapieabbruch wegen UE PD-L1-Status: $< 10\%$	HR = 0,74 (0,44; 1,26) p = 0,2671	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 2 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)</i>		
Jegliches UE Gesamtpopulation	HR = 0,58 (0,49; 0,69) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Jegliches UE PD-L1-Status: $\geq 10\%$	Es gelten die Ergebnisse für die Gesamtpopulation, da die Subgruppenanalyse keinen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zeigt.	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Jegliches UE PD-L1-Status: $< 10\%$		
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ Gesamtpopulation	HR = 0,43 (0,35; 0,53) ⁽¹⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ PD-L1-Status: $\geq 10\%$	Es gelten die Ergebnisse für die Gesamtpopulation, da die Subgruppenanalyse keinen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zeigt.	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
UE Grad 3-4 ⁽²⁾ PD-L1-Status: $< 10\%$		
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation	HR = 0,78 (0,61; 1,00) p = 0,0489 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Schwerwiegende UE (SUE) PD-L1-Status: $\geq 10\%$	HR = 0,52 (0,33; 0,81) p = 0,0036 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Schwerwiegende UE (SUE) PD-L1-Status: $< 10\%$	HR = 0,90 (0,63; 1,29) p = 0,5708	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Docetaxel Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation	HR = 0,47 (0,31; 0,73) ⁽¹⁾ p = 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Therapieabbruch wegen UE PD-L1-Status: ≥ 10 %	Es gelten die Ergebnisse für die Gesamtpopulation, da die Subgruppenanalyse keinen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zeigt.	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Therapieabbruch wegen UE PD-L1-Status: < 10 %		
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Inzidenzraten > 5 % in allen zu vergleichenden Gruppen.</p> <p>(2) Hier wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt; 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. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.</p> <p>Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).</p>		

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt die Studie CA209-057 einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Docetaxel: 0,73 (95 %-KI: 0,60; 0,89), p = 0,0015 (Beleg). Damit wurde das Sterberisiko durch Nivolumab um 27 % gegenüber Docetaxel gesenkt. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Nivolumab-Gruppe 12,19 Monate (95 %-KI: 9,66; 14,98) und war somit 2,83 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe (9,36 Monate (95 %-KI: 8,05; 10,68)). Die 1-Jahres-Überlebensrate für Nivolumab war mit 50,5 % (95 %-KI: 44,6; 56,1) deutlich höher als in der Docetaxel-Gruppe mit 39,0 % (95 %-KI: 33,3; 44,6). Zudem bestätigt sich der Vorteil von Nivolumab sowohl bei der objektiven Ansprechrate (ORR; 19,2 % vs. 12,4 %) als auch bei der medianen Dauer des Ansprechens (DOR; 17,15 Monate vs. 5,55 Monate) und zeigt eine erhebliche Verbesserung gegenüber Docetaxel.

Insgesamt ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben.**

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)***Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS***

In der Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigten sich für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS und Fatigue gemäß LCSS bzw. Dyspnoe gemäß LCSS statistisch hoch signifikante bzw. signifikante Reduktionen des Risikos für die Verschlechterung um 26 % bis 41 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel (HR und p-Werte: siehe Tabelle 4-81). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Nivolumab-Gruppe 1,2 bis 4,7 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe.

In der Sensitivitätsanalyse (MMRM) wird dieser Vorteil von Nivolumab für diese drei Skalen mit einem statistisch hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab bestätigt. Die adjustierte mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen lag zwischen -5,2 und -12,6, bei sehr ähnlichen Werten zu Studienbeginn (Tabelle 4-30). Diese Differenz entspricht bezogen auf den gewichteten Mittelwert zu Studienbeginn über beide Behandlungsgruppen hinweg 21,4 % für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome, 32,4 % für Fatigue und 46,6 % für Dyspnoe. Dementsprechend verbesserte Nivolumab diese krankheitsbedingten Symptome im Mittel um 21,4 Prozentpunkte bis 46,6 Prozentpunkte deutlich stärker als Docetaxel.

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Morbidität gemäß dem Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome über die Zeit (Abbildung 6).

Für den Husten und den blutigen Auswurf gemäß LCSS zeigten sich in der Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) statistisch hoch signifikante Reduktionen des Risikos für die Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome um 33 % bzw. 49 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel (HR und p-Werte: siehe Tabelle 4-27). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens gemäß LCSS war in der Nivolumab-Gruppe 10,7 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des blutigen Auswurfs gemäß LCSS wurde noch nicht erreicht. In der Sensitivitätsanalyse (MMRM) zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe.

Für den Schmerz gemäß LCSS zeigte sich in der Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe. In der Sensitivitätsanalyse (MMRM) zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus Docetaxel: -5,1 (95 %-KI: -10,0; -0,2), $p = 0,043$.

Für die Appetitlosigkeit gemäß LCSS zeigte sich in der Haupt- und Sensitivitätsanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-81).

Insgesamt ergibt sich für den **Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome** gemäß LCSS und für **Fatigue** gemäß LCSS jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für **Dyspnoe** gemäß LCSS ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab**.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des Gesundheitszustands um 24 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel [HR = 0,76 (95 %-KI: 0,59; 0,98), p = 0,032]. Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS über einen langen Zeitraum (siehe Abbildung 7).

Insgesamt ergibt sich für den **Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab**.

Verbesserung der Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigten sich für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS und die beiden LCSS-Lebensqualitätsskalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch hoch signifikante Reduktionen des Risikos für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 34 % bis 37 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel (HR und p-Werte: siehe Tabelle 4-81). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war in der Nivolumab-Gruppe zwischen 0,6 und 5,1 Monaten länger als in der Docetaxel-Gruppe.

In der Sensitivitätsanalyse (MMRM) wird dieser Vorteil von Nivolumab für diese drei Skalen mit einem statistisch hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab bestätigt. Die adjustierte mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen lag zwischen 8,3 und 21,5, bei sehr ähnlichen Werten zu Studienbeginn (Tabelle 4-43). Diese Differenz entspricht bezogen auf den gewichteten Mittelwert zu Studienbeginn über beide Behandlungsgruppen hinweg 10,4 % für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, 12,7 % für die Aktivitätsbeeinträchtigung und 14,5 % für die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dementsprechend verbesserte Nivolumab die Lebensqualität für diese drei Endpunkte im Mittel um 10,4 Prozentpunkte bis 14,5 Prozentpunkte deutlich stärker als Docetaxel.

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten, profitierten zusätzlich: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems über einen langen Zeitraum (Abbildung 8).

Für die Symptombelastung gemäß LCSS zeigte sich in der Hauptanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung

der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 24 % durch Nivolumab gegenüber Docetaxel [HR = 0,76 (95 %-KI: 0,59; 0,99), p = 0,040]. In der Sensitivitätsanalyse (MMRM) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe.

Insgesamt ergibt sich für den **Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems** gemäß LCSS, die **Aktivitätsbeeinträchtigung** gemäß LCSS und die **allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemäß LCSS jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Generische Lebensqualität

Für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab- und der Docetaxel-Gruppe (Tabelle 4-46). Jedoch profitierten Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab fortlaufend erhielten: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert über die Zeit (Abbildung 9).

Insgesamt ist ein Zusatznutzen für die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert nicht nachgewiesen.

Verbesserung der Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) – Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress))

In der Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress); UE bis 30 Tage nach Behandlungsende) zeigte sich für jegliches UE und UE Grad 3-4 eine statistisch hoch signifikante und für Therapieabbruch wegen UE eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab um 39 % bis 57 % gegenüber Docetaxel für diese drei UE-Kategorien gesenkt (HR und p-Werte: siehe Tabelle 4-81). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 war in der Nivolumab-Gruppe 4,83 Monate länger als in der Docetaxel-Gruppe: Nivolumab vs. Docetaxel: 5,49 vs. 0,66 Monate. Für schwerwiegende UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab-Gruppe und der Docetaxel-Gruppe. Die hier betrachteten vier UE-Kategorien sind Teil der Zielgrößenkategorie schwerwiegende / schwere UE (6).

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

In der Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) zeigte sich für die drei UE-Kategorien bis 100 Tage nach Behandlungsende (jegliches UE, UE Grad 3-4, schwerwiegende UE) und Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende eine statistisch signifikante (SUE) bzw. hoch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe. Das Risiko für das Auftreten eines UE wurde durch Nivolumab gegenüber Docetaxel um 22 % bis 57 % gesenkt (HR und p-Werte: siehe Tabelle 4-81). Die mediane Zeit bis zum ersten

Auftreten eines UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung war in der Nivolumab-Gruppe in allen vier UE-Kategorien länger als in der Docetaxel-Gruppe: für UE Grad 3-4 um 5,55 Monate und für schwerwiegende UE um 5,91 Monate länger: Nivolumab vs. Docetaxel für UE Grad 3-4: 6,21 vs. 0,66 Monate; für SUE: 11,96 vs. 6,05 Monate.

Der Zusatznutzen für die UE wird basierend auf beiden Hauptanalysen abgeleitet; dabei stellt jedoch im hier vorliegenden Fall die Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) die relevantere Analyse dar. Der Anteil Patienten mit dem PT „Progression einer malignen Neoplasie“ bezogen auf die Anzahl der Patienten mit einem UE liegt in den vier UE-Kategorien im Nivolumab-Arm zwischen 9 % und 19 %. Basierend auf diesem relativ hohen Anteil ist die Hauptanalyse 1, die alle erfassten UE (inkl. Progress) einschließt, mit Unsicherheit behaftet. Bei der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in den beiden bereits zugelassenen Anwendungsgebieten (Monotherapie beim fortgeschrittenen Melanom sowie NSCLC mit plattenepithelialer Histologie) wurden von IQWiG und G-BA bei relativen hohen Anteilen von UE, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, die Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung bevorzugt (6, 22, 45, 46). Bei der Hauptanalyse 2 entfällt somit die mögliche Unsicherheit basierend auf dem relativ hohen Anteil von UE, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Hauptanalyse 2 ist somit relevanter. Die Ergebnisse der Hauptanalyse 2 werden durch die weitgehend konsistenten Ergebnisse der Hauptanalyse 1 untermauert.

Diese Ergebnisse werden durch die Zusatzanalyse (NW) bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Insgesamt ergibt sich in der Hauptanalyse 1 für **jedliches UE** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, für **UE Grad 3-4** ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** und für **Therapieabbruch wegen UE** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Insgesamt ergibt sich in der relevanteren Hauptanalyse 2 für **jedliches UE** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, für **UE Grad 3-4** ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**, für **schwerwiegende UE** ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** und für **Therapieabbruch wegen UE** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Subgruppenanalysen

Wegen einer möglichen medizinischen Rationale aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab und der Ausprägung der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse und der Zusatznutzen auf Endpunktebene für Patienten mit hoher und niedriger PD-L1-Tumorexpression (operationalisiert über eine PD-L1-Tumorexpression von größer (positiv) bzw. kleiner (negativ) als 10 %) separat bei der Nutzenableitung diskutiert, sofern ein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion vorliegt. Details zur klinischen Relevanz des Biomarkers PD-L1 sind Modul 2, Abschnitt 2.1.2 zu entnehmen.

Um aber eine mögliche Auswirkung dieses Subgruppenmerkmals auf den Zusatznutzen zu untersuchen, wurde der Zusatznutzen zusätzlich für die Subgruppen bzgl. des PD-L1-Status mit Grenzwert 10 % separat beschrieben (hohe und niedrige PD-L1-Tumorexpression). In dieser Darstellung gelten für die betrachteten Endpunkte ohne Beleg oder Hinweis auf Interaktion für dieses Subgruppenmerkmal die Ergebnisse zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation (Effektschätzer und p-Werte: siehe Tabelle 4-81):

Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression (PD-L1-Status \geq 10 %)

- Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben: Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab um 60 % gegenüber Docetaxel
Medianer Überlebensvorteil von 11,43 Monaten in der Nivolumab-Gruppe gegenüber der Docetaxel-Gruppe (Nivolumab vs. Docetaxel: 19,38 Monate vs. 7,95 Monate)
- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von jeglichen UE (in beiden Hauptanalysen für alle erfassten UE (inkl. Progress) sowie UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)
- Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von UE Grad 3-4 (in beiden Hauptanalysen für alle erfassten UE (inkl. Progress) sowie UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)
- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von schwerwiegenden UE
beide Hauptanalysen für alle erfassten UE (inkl. Progress) sowie UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Risikoreduktion um jeweils 48 %.
- Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von Therapieabbrüchen wegen UE
Hauptanalyse 1 (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)): Risikoreduktion um 67 %.
Hauptanalyse 2 (UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Patienten mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (PD-L1-Status $<$ 10 %)

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von jeglichen UE (in beiden Hauptanalysen für alle erfassten UE (inkl. Progress) sowie UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

- Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von UE Grad 3-4 (in beiden Hauptanalysen für alle erfassten UE (inkl. Progress) sowie UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)
- Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von Therapieabbrüchen wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- Für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwerwiegende UE in beiden Hauptanalysen (alle erfassten UE (inkl. Progress) sowie UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) und Therapieabbruch wegen UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) ist ein Zusatznutzen von Nivolumab nicht nachgewiesen.

Insgesamt ergäbe sich für jede einzelne der beiden Subgruppen ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab; dieses entspricht dem Zusatznutzen in Gesamtschau für die Gesamtpopulation.

In der Gesamtschau ist eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens in Abhängigkeit einer hohen oder niedrigen PD-L1-Tumorexpression nicht sachgerecht. BMS zeigt mit der vorliegenden Studie CA209-057, dass der Biomarker PD-L1 kein eindeutiges Instrument darstellt, einen Therapieerfolg in Bezug auf das Gesamtüberleben vorauszusagen (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Auch Patienten mit einer niedrigen bzw. keiner PD-L1-Tumorexpression profitieren von einer Therapie mit Nivolumab und haben eine Chance auf längerfristiges Überleben. So ist etwa die Dauer des Ansprechens (DOR), die eine Maßzahl für längerfristiges Überleben ist, bei diesen Patienten deutlich länger mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der PD-L1-Tumorexpression und gilt für Patienten mit niedriger und hoher Expression gleichermaßen. PD-L1 als Immunbiomarker ist im Gegensatz zu Treibermutationen wie EGFR oder ALK kein binärer Biomarker. PD-L1 ist ein dynamischer und induzierbarer Immunbiomarker, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten kann daher kein Grenzwert der PD-L1-Tumorexpression als alleinige Grundlage einer Therapieentscheidung abgeleitet werden.

Eine abschließende Kategorisierung des Zusatznutzens auf Grundlage eines PD-L1-Expressionsniveaus erscheint vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht.

Für die weiteren Subgruppenmerkmale zeigten die durchgeführten Subgruppenanalysen 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 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3).

In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen daher ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie im Vergleich zu Docetaxel

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel sind folgende Ergebnisse maßgeblich (die Kategorie lt. AM-NutzenV ist in Klammern angegeben) (Tabelle 4-81):

- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben (Mortalität)
- Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS und Fatigue gemäß LCSS (Morbidität)
- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (Morbidität)
- Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS, die Aktivitätsbeeinträchtigung gemäß LCSS und die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS (Lebensqualität)
- Beleg (UE Grad 3-4) und Hinweis (jegliches UE) für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (UE), Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Therapieabbruch wegen UE (Hauptanalyse 1) bzw. Beleg (UE Grad 3-4) und Hinweise (jegliches UE, Therapieabbruch wegen UE) für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Vermeidung von UE, Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für schwerwiegende UE (Hauptanalyse 2; Verträglichkeit)

Es ergibt sich somit in allen vier Kategorien laut AM-NutzenV (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT, davon ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich in einer Kategorie und mit dem Ausmaß beträchtlich in den drei anderen Kategorien.

Dies bedeutet einen erheblichen klinisch relevanten Nutzen für eine große Patientenpopulation. Der gezeigte Vorteil beim Gesamtüberleben, bei der Verträglichkeit, bei der Morbidität und bei der Lebensqualität wird noch durch weitere, in der Onkologie akzeptierte und relevante Ergebnisse unterstützt. So zeigte Nivolumab sowohl bei der objektiven Ansprechrate (ORR; 19,2 % vs. 12,4 %) als auch bei der medianen Dauer des Ansprechens (DOR; 17,15 Monate vs. 5,55 Monate) eine erhebliche Verbesserung gegenüber Docetaxel.

Dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder größerer Schaden gegenüber. Ein Saldieren von positiven und negativen Effekten ist nicht erforderlich. Die höchste Nutzenkategorie „erheblich“ ist für

Nivolumab somit neben dem Effektausmaß auch aufgrund des Vorliegens mehrerer gleichgerichteter positiver Effekte gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie, da es sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel um eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger Verringerung von UE Grad 3-4. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, bei denen eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und den drei TKI Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht mehr angezeigt ist. Dies sind gemäß G-BA vor allem Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, definiert als ECOG Performance Status 4, 3 und ggf. 2, nicht in Frage kommt und für die zudem die drei oben genannten TKI nicht mehr angezeigt sind. Für diese Teilpopulation bestimmte der G-BA BSC als ZVT.

Die Aufteilung des G-BA in Chemotherapie- oder TKI-geeignete und Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten resultiert nach Verständnis von BMS zum Großteil aus dem spezifischen Verträglichkeitsprofil der Chemotherapien Docetaxel und Pemetrexed. Insbesondere Toxizitäten und der Allgemeinzustand der Patienten limitieren den Einsatz von Docetaxel und Pemetrexed. Desweiteren wird von einigen Patienten eine weitere Chemotherapie abgelehnt.

Es ist allerdings fraglich, ob die an der Eignung der verfügbaren Therapiealternativen (z.B. für Docetaxel) ausgerichtete Differenzierung auf eine mögliche Therapie mit Nivolumab übertragbar ist. Entscheidend ist vielmehr, ob Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten für eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen. Der Einsatz in dieser Patientenpopulation kann v.a. aufgrund des deutlich günstiger zu bewertenden Nebenwirkungsprofils von Nivolumab möglich und sinnvoll sein. Patienten, für die generell keine weiteren antineoplastischen Therapien angezeigt sind, z.B. aufgrund eines ausgesprochen schlechten Allgemeinzustands oder bei dominierender Komorbidität, werden auch weiterhin nur mit BSC versorgt werden können. Dieses bestätigt auch die DGHO (7).

Bisher wurde Nivolumab nicht in kontrollierten Studien mit BSC in Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten verglichen. Jedoch können nach Ansicht von BMS die

Ergebnisse bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Chemotherapie- und TKI-ungeeigneten Patienten als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Die Übertragbarkeit ist v.a. durch die großen, statistisch hoch signifikanten Effekte von Nivolumab gerechtfertigt. So wurde der medizinische Zusatznutzen gegenüber Docetaxel für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV bei Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)

Derzeit gibt es zwei aktive Studien für Patienten mit einem NSCLC, in die auch Patienten mit einem ECOG Performance Status 2 eingeschlossen werden können: CA209-153 und CA209-171 mit Nivolumab in allen Behandlungsarmen (8-10). Dass die Übertragbarkeit zulässig ist, zeigen erste Ergebnisse der Studie CA209-153. In dieser Studie werden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger systemischer Therapie und ECOG Performance Status 0, 1 und 2 mit Nivolumab behandelt. Die mediane Beobachtungszeit beim 1. Datenschnitt vom 31.12.2014 betrug 10,4 Wochen. Die Wirksamkeit von Nivolumab, definiert als Ansprechen auf die Therapie, zeigte in der Subgruppe ECOG Performance Status 2 eine vergleichbare Wirksamkeit zu der Subgruppe ECOG Performance Status 0 und 1 (siehe Tabelle 4-71 und Abbildung 10). Die Ansprechraten bzgl. des kompletten Ansprechens und der stabilen Erkrankung sowie die Änderung der Läsionsgröße zu Studienbeginn waren ebenfalls vergleichbar. Die Rate bzgl. des partiellen Ansprechens war in der Subgruppe ECOG Performance Status 2 höher (8). Auch die Verträglichkeit, gemessen an Arzneimittelnebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang mit Nivolumab stehen, war vergleichbar in den beiden Subgruppen. Bei den allgemeinen unerwünschten Ereignissen ergaben sich Unterschiede, die vermutlich auch durch den unterschiedlichen Allgemeinzustand der Patienten in den beiden Subgruppen bedingt sein könnten. Diese Daten geben erste Hinweise, dass Patienten unabhängig von ihrem ECOG Performance Status von Nivolumab in ähnlicher Weise profitieren, und unterstützen eine Übertragbarkeit der Effekte auf Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten.

Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten haben bisher keine aktive therapeutische Alternative. Bisher stehen für diese Patienten lediglich palliative Ansätze im Sinne von BSC zur Verfügung. BMS geht davon aus, dass ein Teil dieser Patienten nun mit Nivolumab eine effektive und verträgliche Therapieoption hat.

Der in den Chemotherapie- oder TKI-geeigneten Patienten gefundene relative Behandlungseffekt beim Überleben zu Gunsten von Nivolumab stellt eine untere Grenze des zu erwartenden relativen Behandlungseffekts von Nivolumab gegenüber BSC dar, da unter BSC primär keine Überlebenszeitverlängerung zu erwarten ist bzw. die Shepherd-Studie bereits zeigte, dass BSC im Vergleich zu Docetaxel in Bezug auf die Überlebenszeitverlängerung unterlegen ist (11). Die erhebliche Überlegenheit in der Verträglichkeit und der deutliche Vorteil bei der Morbidität und Lebensqualität von Nivolumab gegenüber Docetaxel können jedoch nur unter Vorbehalt auf die Situation mit BSC übertragen werden, da BSC im Gegensatz zu Docetaxel keine aktive Behandlung mit

entsprechenden Nebenwirkungen darstellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber BSC in Bezug auf Verträglichkeit, Morbidität und Lebensqualität bleibt daher unklar.

Deutlich bleiben der große Überlebensvorteil bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil und somit die Verfügbarkeit einer Therapie für Patienten, die bisher keine aktive Therapie erhalten konnten.

Im bereits zugelassenen und bewerteten Anwendungsgebiet B (lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen) lag für Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist, eine vergleichbare Datenlage vor. Auch dort wurde die obige Argumentationslinie zur Übertragbarkeit vorgetragen. Nach Ansicht von BMS ist die Übertragbarkeit nach wie vor gerechtfertigt. Im Anwendungsgebiet B hat der G-BA auf Basis der vorliegenden Daten letztlich entschieden, dass für Docetaxel-ungeeignete Patienten kein Zusatznutzen nachgewiesen ist (12).

In der Gesamtschau ergibt sich daher für Nivolumab gegenüber BSC im fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie basierend auf dem beträchtlichen Überlebensvorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel (stellvertretend für BSC) in der Übertragung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials durch die Übertragung der Ergebnisse wird die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

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 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- oder TKI-geeignete Patienten – Gesamte Population</i>	Erheblich* (Wahrscheinlichkeit: Beleg)
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie <i>Chemotherapie- und TKI-ungeeignete Patienten – Gesamte Population</i>	Nicht quantifizierbar* (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	
* 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

Nicht zutreffend.

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 CA209-057

- Studienbericht (30, 35)
- Studienregistereinträge (31-34)
- Publikationen (36, 37)
- Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
 - Abschnitt 4.3.1.2
 - Abschnitt 4.3.1.3

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2016. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015 10. August 2015. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
3. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/205/95/Rev.4, Oncology Working Party. 2012. Available from: www.ema.europa.eu.
4. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/27994/2008/Rev. 1, Oncology Working Party. 2012. Available from: www.ema.europa.eu.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 96, Stand: 29.09.2011. 2011. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 338, Stand: 12.11.2015. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
7. DGHO. onkopedia arzneimittel bewertung, Nivolumab (Opdivo®) bei Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Stand: Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/nivolumab-opdivo-r-bei-lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
8. Bauer TM, McCleod M, Chandler J, Blumenschein Jr. GS, LS, Burris H, Waterhouse D, et al. A Phase IIIb/IV Safety Trial of Nivolumab in Patients (pts) With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Progressed During or After Receiving at Least One Prior Systemic Regimen; Abstract 3013; Presented at the American Society of Clinical Oncology 2015 Annual Meeting; May 29–June 2, 2015; Chicago, IL, USA. 2015.
9. Bristol-Myers Squibb. Clinical Protocol CA209153. A Phase IIIb/IV Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed During or After Receiving At Least One Prior Systemic Regimen; CheckMate 153: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 153; Revised Protocol Number: 03, Incorporates Amendments 04. 03, 01, and Administrative Letter 01; Revised Date 17-Dec-2014. 2014.
10. Bristol-Myers Squibb. Clinical Protocol CA209171. 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 Least One Prior Systemic Regimen for the Treatment of Stage IIIb/IV SqNSCLC; CheckMate 171: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 171; Revised Protocol 03, Incorporates Amendments 03; Revised Date 18-Jun-2015. 2015.
11. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2095-103.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 04. Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-138, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gespräches 09.12.2015; Niederschrift vom 01.02.2016. 2016.
14. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study; 31 May 2001; CPMP/EWP/2330/99, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP).2001 10. August 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
15. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies.

- Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. *Cancer*. 1994;73(8):2087-98.
16. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer*. 1993;29A Suppl 1:S51-8.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor; Datum der Veröffentlichung: 15. November 2012. 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 18. Casañas i Comabella C, Gibbons E, Fitzpatrick R. A STRUCTURED REVIEW OF PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURES (PROMs) FOR LUNG CANCER; PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASUREMENT GROUP, OXFORD; Report to the Department of Health, 2010.2010 27. Juli 2015. Available from: http://phi.uhce.ox.ac.uk/pdf/CancerReviews/PROMs_Oxford_Lung%20Cancer_012011.pdf.
 19. Pickard AS, Wilke C, Lin H-W, Lloyd A. IMPACT OF CANCER ON HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE: EVIDENCE USING THE EQ-5D2012 27. Juli 2015. Available from: <http://epiclin.org/wpress/euroqol/wp-content/uploads/2012/11/Impact-of-Cancer-on-Health-Related-Quality-of-Life-Evidence-Using-the-EQ-5D.pdf>.
 20. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224.
 21. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 04. Februar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab – Addendum zum Auftrag A15-32. IQWiG-Berichte – Nr. 356, Stand: 13.01.2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1209/2015-08-15-D-184_Nivolumab_Addendum-IQWiG.pdf.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Nintedanib. Vom 18. Juni 2015. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Nintedanib. Vom 18. Juni 2015. BAnz AT 23.07.2015 B2. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 26. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an

- analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(1):30-6.
27. Hollen PJ, Gralla RJ. Evaluating clinical versus statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). *Lung Cancer.* 2000;29(1):34.
 28. Sarna L, Cooley ME, Brown JK, Chernecky C, Elashoff D, Kotlerman J. Symptom severity 1 to 4 months after thoracotomy for lung cancer. *Am J Crit Care.* 2008;17(5):455-67; quiz 68.
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Vom 8. Mai 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 30. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209057; AN OPEN-LABEL RANDOMIZED PHASE III TRIAL OF BMS-936558 (NIVOLUMAB) VERSUS DOCETAXEL IN PREVIOUSLY TREATED METASTATIC NONSQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC); Report Date 20.05.2015. 2015.
 31. clinicaltrials.gov. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous NSCLC (CheckMate057); Full Text View + Study Results. 2016. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01673867>.
 32. ICTRP WHO. ICTRP WHO Registereintrag CA209-057 (CheckMate 057) 2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002472-14-DE>.
 33. EUCTR. 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 incorporating amendment 07, Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 02-Jul-2012, Admin letter 01, dated 14-Sep-2012; CheckMate 057: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 057 2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002472-14/DE>.
 34. PharmNet.Bund. 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); CheckMate 057: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 057 2016. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
 35. Bristol-Myers Squibb. CORE SAFETY STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR MULTIPLE INDICATIONS; NIVOLUMAB PROGRAM; PROTOCOLS CA209; VERSION # 4.
 36. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* 2015;373(17):1627-39.
 37. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer; Supplementary Appendix. *The New England journal of medicine.* 2015;373(17):1627-39.

38. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab; Report Type Non-interventional Study Report for Study CA209-116; Treatment Patterns, Outcomes and Resource Use Study for Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer (Squamous and Non-Squamous) in Europe; Completion of Cohort I data validation in Italy/France/Germany: April 7, 2014; Patient data from July 1, 2009 to December 31, 2013; Data collected from October 20 2013 to May 10 2014; Report Date: August 06, 2015. 2015.
39. Solem C, Gueron B, Penrod JR, Lees M, Macahilig C, Baeten S, et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain; Abstract number: 3115; ESMO 2015. 2015. Available from: <http://www.eccocongress.org/Vienna2015/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=21782>.
40. Solem C, Penrod J, Lees M, Manley Daumont M, Macahilig C, Baeten S, et al. RESOURCE UTILIZATION AMONG ADVANCED SQUAMOUS AND NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS RECEIVING SECOND-LINE TREATMENT IN FRANCE, GERMANY, ITALY, AND SPAIN: RESULTS OF A RETROSPECTIVE MEDICAL CHART REVIEW; Abstract 60128; ISPOR 2015. Supplement der Zeitschrift Value in Health (Value in Health, Volume 18, Issue 7). 2015.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 290, Stand: 30.03.2015. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
42. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE; STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS E7; Current Step 4 version dated 24 June 1993. 1993. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf.
43. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003985/II/0002; 25.02.2016. 2016.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Nivolumab vom 07. Januar 2016. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 331, Stand: 13.10.2015. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.

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 ¹⁷] – 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

¹⁷ 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	03.03.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.a) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538)	392
2	nivolumab [Supplementary Concept]	122
3	#1 OR #2	392
4	Carcinoma, non-small-cell-lung[MeSH]	36.335
5	Non Small Cell[tiab] OR Non-Small Cell[tiab] OR Non-Small-Cell[tiab] OR Nonsmall Cell[tiab] AND (Lung[tiab]) AND (Cancer [tiab] OR Carcinom*[tiab])	41.913
6	NSCLC[tiab]	25.376
7	#4 OR #5 OR #6	50.452
8	randomized controlled trial [pt]	406.205
9	controlled clinical trial [pt]	491.420
10	randomized [tiab]	369.522
11	placebo [tiab]	173.452
12	drug therapy [sh]	1.817.423
13	randomly [tiab]	248.206
14	trial [tiab]	421.031
15	groups [tiab]	1.575.076
16	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	3.752.888
17	animals [mh] NOT humans [mh]	4.182.993
18	#16 NOT #17	3.236.865
19	#3 AND #7 AND #18	51

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	03.03.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 March 02	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nivolumab/	1.438
2	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).ti,ab.	560
3	1 or 2	1.493
4	exp lung non small cell cancer/	32.371
5	((Non Small Cell or Non-Small Cell or Non-Small -Cell or Nonsmall Cell) adj3 Lung adj3 (Cancer or Carcinom*)).ti,ab.	58.698
6	nsclc.ti,ab.	43.471
7	4 or 5 or 6	83.723
8	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.288.540
9	3 and 7 and 8	82

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	03.03.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538	51
2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.771
3	(NSCLC):ti,ab,kw	3.481
4	(Non Small Cell or Non-Small Cell or Non-Small-Cell or Nonsmall Cell) near/3 Lung near/3 (Cancer or Carcinom*):ti,ab,kw	5.302
5	#2 or #3 or #4	5.880
6	#1 and #5 → Kategorie "trials"	10

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.03.2016
Suchstrategie^a	Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies Conditions: non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC Interventions: nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538
Treffer	41
^a : Die Suche wurde über „Advanced Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	09.03.2016
Suchstrategie	Recruitment status: All Conditions: non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC Interventions: nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538
Treffer	122 Einträge zu 45 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.03.2016
Suchstrategie^a	(nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538) AND (non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC)
Treffer	24
^a : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07.03.2016
Suchstrategie (1)	Nivolumab [Active substance] ODER Opdivo [Active substance] ODER BMS?936558 [Active substance] ODER MDX?1106 [Active substance] ODER ONO?4538 [Active substance] UND Lung Cancer [Medical condition]
Treffer (1)	10
Suchstrategie (2)	Nivolumab [Title] ODER Opdivo [Title] ODER BMS?936558 [Title] ODER MDX?1106 [Title] ODER ONO?4538 [Title] UND Lung Cancer [Medical condition]
Treffer (2)	10
Suchstrategie (3)	Nivolumab [Product name/code] ODER Opdivo [Product name/code] ODER BMS?936558 [Product name/code] ODER MDX?1106 [Product name/code] ODER ONO?4538 [Product name/code] UND Lung Cancer [Medical condition]
Treffer (3)	10
Treffer (1-3)^a	10
^a : Nach Ausschluss der Duplikate.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend. Es wurde nur eine Publikation im Volltext gesichtet, die für die aktuelle Nutzenbewertung herangezogen wird. Es wurden somit keine Studien ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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
001	clinicaltrials.gov. Nivolumab After Surgery and Chemotherapy in Treating Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer. NCT02595944 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595944 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. Vigilâ„ç + Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02639234 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639234 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With EGF816 and of Nivolumab in Combination With INC280 in Patients With Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer. NCT02323126 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323126 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. ONO-4538 Study in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02582125 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582125 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. ONO-4538 Study in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02175017 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175017 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. BrUOG 317:Nivolumab and Ablation For Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Progressing After at Least One Prior Therapy For Metastatic Disease. NCT02469701 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469701 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. A Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed During or After Receiving At Least One Prior Systemic Regimen (CheckMate 153). NCT02066636 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066636 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. An Open-Label, Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Subjects With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02477826 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477826 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 012). NCT01454102 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454102 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. Oral THU-Decitabine + Nivolumab for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02664181 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664181 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Ipilimumab to Treat First Line Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02659059 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659059 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
012	clinicaltrials.gov. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017). NCT01642004 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642004 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. A Study of Combination Therapies With Viagenpumatu cel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02439450 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439450 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. 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 Least One Prior Systemic Regimen for the Treatment of Stage IIIb/IV SqNSCLC. NCT02409368 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409368 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02523469 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. Selective HDAC6 Inhibitor ACY 241 in Combination With Nivolumab in Patients With Unresectable Non Small Cell Lung Cancer. NCT02635061 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635061 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
017	clinicaltrials.gov. Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT01998126 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998126 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients With Advanced or Metastatic Squamous Cell Nonsmall-cell Lung Cancer Who Have Received At Least 2 Prior Systemic Regimens. NCT01721759 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721759 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
019	clinicaltrials.gov. 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 (CheckMate 026). NCT02041533 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041533 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab Therapy for Treatment of Advanced/Metastatic SqNSCLC or Non-SqNSCLC After One Prior Systemic Regimen. NCT02475382 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475382 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. A Master Protocol Study of Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 370). NCT02574078 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574078 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Anti-PD-1, Nivolumab in Resectable NSCLC. NCT02259621 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259621 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
023	clinicaltrials.gov. A Study of Galunisertib (LY2157299) in Combination With Nivolumab in Advanced Refractory Solid Tumors and in Recurrent or Refractory NSCLC, Hepatocellular Carcinoma, or Glioblastoma. NCT02423343 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423343 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. Safety Study of Nivolumab With Nab-Paclitaxel Plus or Minus Gemcitabine in Pancreatic Cancer, Nab-Paclitaxel / Carboplatin in Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer or Nab-Paclitaxel in Recurrent Metastatic Breast Cancer. NCT02309177 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309177 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. Phase I/II Trial of Nivolumab With Radiation or Nivolumab and Ipilimumab With Radiation for the Treatment of Intracranial Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. NCT02696993 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696993 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. NCT02393625 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393625 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. Evaluate the Mediators of Sensitivity and Resistance to Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced NSCLCs. NCT02350764 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350764 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. A Phase 1b Study of MDX-1106 in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. Study of FPA008 in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advance Cancers. NCT02526017 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526017 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus). NCT02423954 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423954 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors. NCT02335918 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335918 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. A Study of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Nivolumab in Chinese Subjects With Previously Treated Advanced or Recurrent Solid Tumors. NCT02593786 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593786 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT02009449 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. Phase II Anti-PD1 Epigenetic Priming Study in NSCLC.. NCT01928576 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928576 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
036	clinicaltrials.gov. Nivolumab COnsolidation After Standard First-line Chemotherapy and Radiotherapy in Locally Advanced Stage IIIA/B NSCLC. NCT02434081 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434081 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. Association Between Circulating Immune Cells and the Tumor Immune Contexture in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. NCT02551211 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551211 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab in Combination With GM.CD40L Vaccine in Adenocarcinoma of the Lung. NCT02466568 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02466568 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCB24360 Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers. NCT02327078 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327078 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
040	ICTRP WHO. FDG-PET/MRI imaging for the evaluation of early response to nivolumab in patients with previously treated non-small cell lung cancer. JPRN-UMIN000020707 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020707 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
041	ICTRP WHO. Oral THU-Decitabine + Nivolumab for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02664181 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02664181 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
042	ICTRP WHO. Nivolumab Plus Ipilimumab to Treat First Line Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02659059 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659059 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
043	ICTRP WHO. Vigil™ + Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02639234 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639234 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
044	ICTRP WHO. A Phase 3 Study of Nivolumab, or Nivolumab with Ipilimumab, or Placebo in Subjects with Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) after Completing Platinum-based First Line Chemotherapy at multiple sites.. EUCTR2015-002441-61-AT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002441-61-AT . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
045	ICTRP WHO. Selective HDAC6 Inhibitor ACY 241 in Combination With Nivolumab in Patients With Unresectable Non Small Cell Lung Cancer. NCT02635061 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635061 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
046	ICTRP WHO. An Open Label Phase II Biomarker Study of Nivolumab the anti-PD-1 antibody in Japanese Subjects with pretreated non-small cell lung cancer.. JPRN-UMIN000019674 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019674 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
047	ICTRP WHO. Nivolumab After Surgery and Chemotherapy in Treating Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer. NCT02595944 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595944 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
048	ICTRP WHO. A Study of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Nivolumab in Chinese Subjects With Previously Treated Advanced or Recurrent Solid Tumors. NCT02593786 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02593786 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
049	ICTRP WHO. ONO-4538 Study in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02582125 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582125 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
050	ICTRP WHO. A Master Protocol Study of Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 370). NCT02574078 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574078 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
051	ICTRP WHO. 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 Lung Cancer (ED-SCLC) After Completion of Platinum-based First Line Chemotherapy. NCT02538666 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02538666 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
052	ICTRP WHO. Study of FPA008 in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advance Cancers. NCT02526017 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526017 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
053	ICTRP WHO. ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02523469 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02523469 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
054	ICTRP WHO. Efficacy Study of Nivolumab or Chemotherapy in Subjects With Relapsed Small-cell Lung Cancer. NCT02481830 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02481830 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
055	ICTRP WHO. An Open-Label, Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Subjects With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02477826 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477826 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
056	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab Therapy for Treatment of Advanced/Metastatic SqNSCLC or Non-SqNSCLC After One Prior Systemic Regimen. NCT02475382 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475382 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
057	ICTRP WHO. BrUOG 317:Nivolumab and Ablation For Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Progressing After at Least One Prior Therapy For Metastatic Disease. NCT02469701 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469701 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
058	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With GM.CD40L Vaccine in Adenocarcinoma of the Lung. NCT02466568 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02466568 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
059	ICTRP WHO. 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 in patients with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung). EUCTR2014-004095-31-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004095-31-DE . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
060	ICTRP WHO. A Study of Combination Therapies With Viagenpumatulcel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02439450 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
061	ICTRP WHO. Nivolumab Consolidation After Standard First-line Chemotherapy and Radiotherapy in Locally Advanced Stage IIIA/B NSCLC. NCT02434081 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02434081 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
062	ICTRP WHO. A Study of Galunisertib (LY2157299) in Combination With Nivolumab in Advanced Refractory Solid Tumors and in Recurrent or Refractory NSCLC, Hepatocellular Carcinoma, or Glioblastoma. NCT02423343 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423343 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
063	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus). NCT02423954 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423954 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
064	ICTRP WHO. 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 Least One Prior Systemic Regimen for the Treatment of Stage IIIb/IV SqNSCLC. NCT02409368 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02409368 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
065	ICTRP WHO. Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. NCT02393625 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393625 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
066	ICTRP WHO. Evaluate the Mediators of Sensitivity and Resistance to Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced NSCLCs. NCT02350764 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350764 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
067	ICTRP WHO. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors. NCT02335918 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335918 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
068	ICTRP WHO. Study of Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With EGF816 and of Nivolumab in Combination With INC280 in Patients With Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer. NCT02323126 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02323126 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
069	ICTRP WHO. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCB24360 Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers. NCT02327078 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327078 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
070	ICTRP WHO. Neoadjuvant Anti-PD-1, Nivolumab in Resectable NSCLC. NCT02259621 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259621 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
071	ICTRP WHO. ONO-4538 Study in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02175017 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02175017 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
072	ICTRP WHO. A Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed During or After Receiving At Least One Prior Systemic Regimen (CheckMate 153). NCT02066636 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02066636 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
073	ICTRP WHO. 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 (CheckMate 026). NCT02041533 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041533 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
074	ICTRP WHO. Small Cell Lung Carcinoma Trial With Nivolumab and Ipilimumab in Limited Disease. NCT02046733 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02046733 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
075	ICTRP WHO. A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT02009449 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
076	ICTRP WHO. Phase II Anti-PD1 Epigenetic Priming Study in NSCLC.. NCT01928576 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928576 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
077	ICTRP WHO. Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT01998126 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998126 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
078	ICTRP WHO. Study of Nivolumab (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). NCT01721759 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721759 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
079	ICTRP WHO. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017). NCT01642004 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642004 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
080	ICTRP WHO. Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 012). NCT01454102 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01454102 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
081	ICTRP WHO. A Phase 1b Study of MDX-1106 in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
082	ICTRP WHO. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
083	EU Clinical Trials Register. Phase II study evaluating the combination of cetuximab with afatinib as first-line treatment for patients with EGFR mutated Non Small Cell Lung Cancer. 2015-003390-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003390-15 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
084	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003965-16 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
085	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004502-93 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
086	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005097-11 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
087	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
088	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004792-36 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
089	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
090	EU Clinical Trials Register. A Randomized Phase 2 Study of Ixabepilone Plus Carboplatin and Paclitaxel Plus Carboplatin in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Revised Protocol 02 incorporating Amendment 03 (vers.... 2008-000977-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000977-39 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
091	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001285-10 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
092	EU Clinical Trials Register. Randomized, Multicenter, Double- Blind, Phase 3 Trial Comparing the Efficacy of Ipilimumab in Addition to Paclitaxel and Carboplatin versus Placebo in Addition to Paclitaxel and Carboplatin in Subj.... 2014-002604-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002604-25 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
093	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
094	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Parallel, Three Arm, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ipilimumab (BMS-734016) in Combination with Taxol®/Paraplatin® (Paclitaxel/Carbopl.... 2007-001256-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001256-39 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
095	EU Clinical Trials Register. Concurrent helical tomotherapy with chemotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase I/II trial of radiation dose escalation and fixed dose chemotherapy.. 2006-003708-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003708-21 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
096	EU Clinical Trials Register. A Double-Blind, Randomized, Parallel, Two-Arm Phase II Trial of BMS-690514 versus Erlotinib in Previously Chemotherapy Treated Non-Small Cell Lung Cancer Patients Estudio Fase II doble ciego, aleat.... 2008-004691-44 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004691-44 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
097	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003731-20 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
098	EU Clinical Trials Register. International, randomized, open-label, Phase 3 trial of gemcitabine/cisplatin plus PF-3512676 versus gemcitabine/cisplatin alone as first-line treatment of patients with advanced non-small cell lun.... 2005-004557-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004557-10 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
099	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003183-36 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
100	EU Clinical Trials Register. A Two-Part, Open Label Phase II Trial: Part One, Dose Escalation Safety; Part Two, Randomized/Comparing CDP791 (10 or 20 mg/kg) Plus Carboplatin/Paclitaxel With Carboplatin/Paclitaxel Alone in Sub.... 2005-001731-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001731-30 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
101	EU Clinical Trials Register. Protocol CA165020: A Randomized, Two - Cohort Phase II Study of Two Doses of BMS-275183 Given On a Weekly Schedule in Patients with Pre-Treated Non- Small Cell Lung Cancer. 2004-000119-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000119-24 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
102	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002844-10 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
103	EU Clinical Trials Register. A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy. 2013-002609-78 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
104	EU Clinical Trials Register. A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. Revised protocol 02 incorporating Amendment 02 & 03 & Administrative Lette.... 2008-000087-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
105	EU Clinical Trials Register. Standard treatment compared to intensified treatment with pegfilgrastim support in patients with small-cell lung cancer, limited disease. A phase III study.. 2006-005754-80 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005754-80 . Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
106	PharmNet.Bund. 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 Lung Cancer (ED-SCLC) after Completion of Platinum-based First Line Chemotherapy. 2015-002441-61 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
107	PharmNet.Bund. An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of Nivolumab or Chemotherapy in Subjects with Relapsed Small-cell Lung Cancer after Platinum-based First Line Chemotherapy . 2015-001097-18 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
108	PharmNet.Bund. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, or Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) . 2014-003630-23 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
109	PharmNet.Bund. 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 Least Two Prior Systemic Regimens for the Treatment of Stage IIIb/IV SqNSCLC. 2014-001285-10 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
110	PharmNet.Bund. 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 patients with cMet positive non-small cell lung cancer. 2014-003731-20 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 08.03.2016.	A2, Intervention nicht erfüllt
111	PharmNet.Bund. 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 Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 08. 2012-004502-93 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	PharmNet.Bund. 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-specific), version 1.0, dated 16-jul-2013 Protocol Amendment Number 02, country-specific, version 1.0, dated 18-sep-2013 Protocol Amendment 04-German-Specific; dated 13-nov-2013, version 1.0 Protocol Amendment 07 (site-specific), version 1.0, dated 04-jun-2014 Revised protocol 03, incorporating Amendment 08. 2013-002844-10 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
113	PharmNet.Bund. 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: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 063)+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 17-Sep-12)+Protocol Amendment 05 - German specific+Protocol Amendment 06 - German specific Revised protocol 02 - including protocol amdt 04. 2012-003965-16 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 08.03.2016.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	PharmNet.Bund. 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 Number 04, Incorporates amendment 11 Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01 version 1.0 dated 12-Jun-12. 2011-004792-36 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 08.03.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Docetaxel in Subjects Previously Treated With Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. NCT02613507 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613507 . Aufgerufen am: 03.03.2016.	A6, Datenquelle nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Docetaxel in Subjects Previously Treated With Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. NCT02613507 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613507 . Aufgerufen am: 09.03.2016.	A6, Datenquelle nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-83 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 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-057

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel ist der Vergleich des OS bei einer Behandlung mit Nivolumab versus Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach Versagen einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie.</p> <p>Hypothese: Die Behandlung mit Nivolumab verlängert das OS im Vergleich zu Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase 3. Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die parallelen Behandlungsgruppen Nivolumab und Docetaxel mit Stratifizierung nach vorheriger Erhaltungstherapie [ja vs. nein] und Therapielinie [Zweitlinie vs. Drittlinie].
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 8 Amendments mit Änderungen des Studienprotokolls, davon 5 nach Studienbeginn.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amendment No. 04 (07-Jan-2013) Frankreich: Dauer empfängnisverhütender Maßnahmen ergänzt, kleinere Ergänzungen zu Behandlungsrichtlinien bei Verdacht auf verschiedene UE, Einführung von Urintests bereits zum Screening ▪ Amendment No. 05 (11-Mar-2013) Global: Update des Abschnitts zu empfängnisverhütenden Maßnahmen ▪ Amendment No. 06 (17-Jul-2013) Global: Update der RECIST-Kriterien (Version 1.1) Verlängerung des Follow-Up-Zeitraums für Gesamtüberleben auf 5 Jahre Erhebung von Lebensqualität während des Follow-Up-Zeitraums für Gesamtüberleben Ergänzungen zur Entnahme von Biomarker-Proben und Erhebung von opportunistischen Infektionen im Zusammenhang mit Immunsuppression ▪ Amendment No. 07 (14-Jan-2014) Global: Um die Möglichkeit des Langzeitüberlebens und eines verzögerten Wirksamkeitseintritts abzudecken, wie er in vorherigen Studien mit immuno-onkologischen Präparaten beobachtet wurde, wird die OS-Analyse hinsichtlich der Anzahl der erforderlichen Ereignisse und Zeitpunkte der Interimsanalyse und finalen Analyse geändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ergänzungen zur Dosisanpassung bei Docetaxel-assoziierten UE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amendment No. 08 (22-Apr-2015) <p>Ergänzungen einer Langzeit-Beobachtungsstudie im Anschluss an randomisierte Phase mit Möglichkeit eines Switchs auf Nivolumab für geeignete Docetaxel-Patienten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer und Frauen ≥ 18 Jahre ▪ histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie in Stadium IIIB bzw. Stadium IV oder rezidivierende oder fortschreitende Erkrankung nach multimodaler Therapie (Radiotherapie, chirurgischer Resektion oder definitive Chemoradiatio bei lokal fortgeschrittener Erkrankung) ▪ Ende der vorhergehenden Radiotherapie oder chirurgisch-radiologischen Behandlung ≥ 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Patienten in der Zweitlinientherapie mussten ein vorheriges Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einem vorherigen platinbasierten Chemotherapieregime (mindestens 2 Zyklen) gegen die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung aufweisen ▪ Patienten in der Drittlinientherapie mussten ein vorheriges Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einem separaten EGFR- oder ALK-TKI-Regime zusätzlich zu einem vorherigen platinbasierten Chemotherapieregime (unabhängig von der Reihenfolge) aufweisen; Patienten, die einen EGFR-TKI erhalten hatten, mussten einen Tumor mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation haben, Patienten ohne Nachweis oder unbekanntem Status einer aktivierenden EGFR-Mutation wurden ausgeschlossen; Patienten, die einen ALK-Inhibitor erhalten hatten, mussten einen Tumor mit Nachweis einer ALK-Translokation aufweisen ▪ anhand von RECIST 1.1 messbare Erkrankung, radiografischer Tumorbefund (CT oder MRT) der letzten 28 Tage ▪ ECOG Performance Status 0 oder 1 ▪ bestimmte Blutwerte zu Studienbeginn ▪ Vorliegen bestimmter Tumorgewebeprobe für Biomarker-Analysen ▪ Personen in fortpflanzungsfähigem Alter mussten kontrazeptive Maßnahmen ergreifen; Frauen durften nicht schwanger sein oder stillen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit ZNS-Metastasen, es sei denn, die ZNS-Metastasen sind behandelt worden und die Patienten mindestens 2 Wochen vor dem Einschluss neurologisch zum Ausgangszustand zurückgekehrt. Zudem durften sie keine Kortikoide mehr benötigen oder nur eine stabile oder ausschleichende Dosis von ≤ 10 mg Prednison täglich ▪ karzinomatöse Meningitis ▪ aktive Autoimmunerkrankungen ▪ Hepatitis oder HIV ▪ vorherige Behandlung mit Docetaxel oder immunstimulierenden Anti-Tumor-Präparaten <p>weitere festgelegte Kriterien zur Begleitmedikation und Vorgeschichte</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Bristol-Myers Squibb, Lawrenceville, NJ 08543 USA</p> <p>Multizentrisch mit 106 Zentren in 22 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Kanada, Mexiko, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nivolumab-Gruppe: Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht (KG) i.v. alle 2 Wochen</p> <p>Docetaxel-Gruppe: Docetaxel 75mg/qm Körperoberfläche (KOF) i.v. alle 3 Wochen;</p> <p>Prämedikation mit Dexamethason 8 mg zweimal täglich oral am Tag vor der Docetaxel-Gabe, am gleichen Tag und Tag danach. Andere Standardregime für die Steroidprämedikation waren auch zugelassen.</p> <p>Dosiserhöhungen waren weder für Nivolumab noch für Docetaxel zugelassen. Dosisreduktionen waren für Nivolumab nicht erlaubt, für Docetaxel hingegen nach einem festgelegten Schema: im Fall der Toxizität schrittweise Dosisreduktion im 1. Reduktionsschritt auf 55 mg/qm KOF, im 2. Reduktionsschritt auf 37,5 mg/qm KOF</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 Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR • PFS • PD-L1-Expression als prädiktiver Biomarker für OS, ORR, PFS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS zur Woche 12 <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) • Krankheitsbezogene Symptomatik und Lebensqualität • Änderungen des EuroQoL EQ-5D und VAS <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. Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach Absetzen der Studienmedikation alle 3 Monate persönlich oder per Telefonkontakt.</p> <p>TumoEthniessments nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) begannen 9 Wochen nach Randomisierung und wurden im ersten Jahr alle 6 Wochen, danach alle 12 Wochen durchgeführt.</p> <p>Die ORR ist der Anteil Patienten mit bestätigtem Ansprechen zwischen Randomisierung und Progression oder einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem was früher auftritt.</p> <p>PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum dokumentierter Progression oder Tod, je nachdem was früher auftritt.</p> <p>Alle Verträglichkeitsendpunkte werden nach National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 4.0) während der Behandlungsphase kontinuierlich erhoben.</p> <p>Krankheitsbezogene Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels Fragebögen LCSS und EQ-5D erhoben. Die Fragebögen wurden zu jedem Behandlungszyklus (d.h. bei Nivolumab alle 4 Wochen und Docetaxel alle 3 Wochen) während der Behandlungsphase aufgefüllt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 8 Änderungen des Studienprotokolls, davon 5 nach Studienbeginn.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amendment No. 04 (07-Jan-2013) Frankreich: Dauer empfängnisverhütender Maßnahmen ergänzt, kleinere Ergänzungen zu Behandlungsrichtlinien bei Verdacht auf verschiedene UE, Einführung von Urintests bereits zum Screening ▪ Amendment No. 05 (11-Mar-2013) Global: Update des Abschnitts zu empfängnisverhütenden Maßnahmen ▪ Amendment No. 06 (17-Jul-2013)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Global: Update der RECIST-Kriterien (Version 1.1) Verlängerung des Follow-Up-Zeitraums für Gesamtüberleben auf 5 Jahre Erhebung von Lebensqualität während des Follow-Up-Zeitraums für Gesamtüberleben Ergänzungen zur Entnahme von Biomarker-Proben und Erhebung von opportunistischen Infektionen im Zusammenhang mit Immunsuppression</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amendment No. 07 (14-Jan-2014) Global: Um die Möglichkeit des Langzeitüberlebens und eines verzögerten Wirksamkeitseintritts abzudecken, wie er in vorherigen Studien mit immuno-onkologischen Präparaten beobachtet wurde, wird die OS-Analyse hinsichtlich der Anzahl der erforderlichen Ereignisse und Zeitpunkte der Interimsanalyse und finalen Analyse geändert. Ergänzungen von Dosisanpassung bei Docetaxel-assoziierten UE ▪ Amendment No. 08 (22-Apr-2015) Ergänzungen einer Langzeit-Beobachtungsstudie im Anschluss an randomisierte Phase mit Möglichkeit eines Switchs auf Nivolumab für geeignete Docetaxel-Patienten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von etwa 574 Patienten wurde für das Ziel berechnet, den Endpunkt OS zwischen den Patienten zu vergleichen, die im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder Nivolumab oder Docetaxel erhielten.</p> <p>Für die Verteilung der Ereignisse wurden die Annahmen getroffen, dass sie in der Docetaxel-Gruppe exponentiell verläuft, hingegen in der Nivolumab-Gruppe ein Langzeitüberleben und ein verzögerter Wirkungseintritt auftritt, wie in Phase-III-Studien mit dem immuno-onkologischen Ipilimumab beobachtet. Entsprechende Simulationen wurden mit der Power Analysis & Sample Size Software[®] durchgeführt, um daraus Power und Zeitpunkte für die Interimsanalyse und finale Analyse abzuleiten.</p> <p>Die Abbruchgrenzen für die Interimsanalyse und die finale Analyse basieren auf der Zahl der Todesfälle nach der O'Brien-Fleming-alpha-spending-Funktion.</p> <p>Nach 442 Todesfällen unter den 574 randomisierten Patienten sollte die finale Analyse des OS stattfinden, eine Interimsanalyse nach mindestens 380 Todesfällen (86% der Gesamtereignisse).</p> <p>Die durchschnittliche Zeit bis zur Interimsanalyse und finalen OS-Analyse wurde auf 23,5 bzw. 30 Monate geschätzt.</p> <p>Die Power der Interimsanalyse und finalen OS-Analyse liegt bei 59% bzw. 90%. Für die Power-Kalkulation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde eine Exponentialverteilung der Ereignisse bei Docetaxel mit einem Median OS von 8 Monaten und eine gemischte Verteilung bei Nivolumab mit einem Median OS von 9,8 Monaten angenommen. Die sekundären Endpunkte ORR und PFS werden hierarchisch getestet, um eine Typ-1-Fehlerrate von 5% einzuhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formale Interimsanalyse der Überlegenheit hinsichtlich OS ist nach mindestens 380 Todesfällen (86% der Gesamtereignisse) mit der Möglichkeit eines vorzeitigen Studienabbruchs vorgesehen, voraussichtlich 23,5 Monate nach Beginn der Randomisierung. Die Grenzen zur Feststellung der Überlegenheit hinsichtlich OS für die Interimsanalyse (frühzeitiger Studienstopp) basieren auf der Zahl der Todesfälle nach der LandeMets-alpha-spending-Funktion mit O'Brien-Fleming-Grenzen in EAST v5.4. Wenn die Studie mit exakt 380 Todesfällen ausgewertet wird, ergibt sich eine O'Brien-Fleming-Grenze von 0,031 zur Feststellung der Überlegenheit hinsichtlich OS, in der finalen Analyse nach 442 Todesfällen liegt diese Grenze bei 0,041.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die parallelen Behandlungsgruppen Nivolumab und Docetaxel mit Stratifizierung nach vorheriger Erhaltungstherapie [ja vs. nein] und Therapielinie [Zweitlinie vs. Drittlinie] als permutierte Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratum.
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	Nach Feststellung der Eignung für die Studie und Einwilligungserklärung erhielten die Patienten eine Nummer durch ein interactive voice response system (IVRS), durch welches ebenso die Randomisierung vorgenommen wurde. Die Behandlung erfolgte in einem offenen Studiendesign.
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?	Die computergenerierte Randomisierungsliste wurde von BMS zur Verfügung gestellt. Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels eines IVRS.
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	a) nicht verblindet, offene Studie b) nicht verblindet, offene Studie c) nicht verblindet, offene Studie Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da aufgrund der verschiedenen Wirkmechanismen von

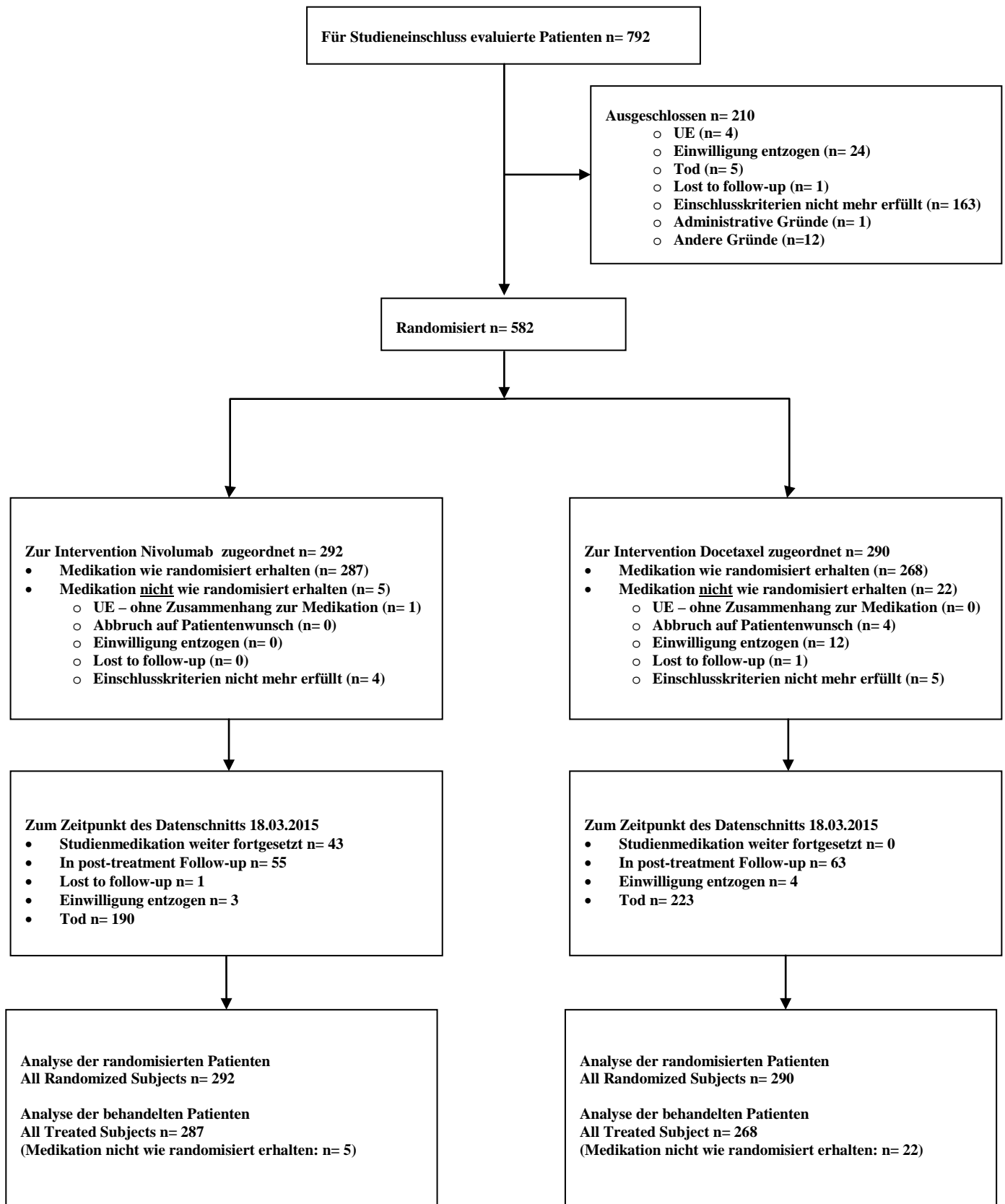
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Verblindung vorgenommen?	Nivolumab und Docetaxel mit ähnlich erscheinenden UE jeweils anders umzugehen war und sich die Arzneimittelinteraktionsprofile sowie Zulässigkeit einer Dosisreduktion unterschieden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Der Vergleich der Verteilung des OS in den beiden Studienarmen wird als 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie [ja vs. nein] und Therapielinie [Zweitlinie vs. Drittlinie] durchgeführt. Das nominale Signifikanzniveau wurde entsprechend der Interimsanalyse adjustiert. Die HR Nivolumab zu Docetaxel mit zugehörigem 2-seitigen (1-adjustiertem α) 95%-Konfidenzintervall werden mittels Cox-Modellierung mit der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate, stratifiziert nach den genannten Faktoren, errechnet. Für jeden Behandlungsarm wurden OS-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Median OS wurde mit 2-seitigem 95%-Konfidenzintervall nach der Brookmeyer und Crowley-Methode mittels log-log-Transformation berechnet. Die Überlebensraten nach 6 Monaten und 12 Monaten leiten sich mittels Kaplan-Meier-Schätzung aus den OS-Kurven der jeweiligen Behandlungsgruppe ab.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die Differenz der ORR zwischen zwei Behandlungsarmen wird mit 2-seitigem Konfidenzintervall mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren nach vorheriger Erhaltungstherapie und Therapielinie. Assoziierte Odds Ratio wird mit 2-seitigem 95%-Konfidenzintervall nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>PFS wird als Sensitivitätsanalyse zum OS berechnet und dargestellt.</p> <p>Um eine Typ-1-Fehlerrate von 5% einzuhalten, wurden die sekundären Endpunkte ORR und PFS hierarchisch getestet, in der Reihenfolge von ORR vor PFS.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit:</p> <p>Alle Verträglichkeitsendpunkte werden deskriptiv nach National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 pro Studienarm zusammengefasst.</p> <p>Krankheitsbezogene Symptomatik und Lebensqualität:</p> <p>Für beide Fragebögen (LCSS und EQ-5D) werden Rücklaufquoten berichtet. Es werden die Werte zu Studienbeginn und Änderung in Vergleich zu Studienbeginn zu jedem Erhebungszeitpunkt berichtet (für Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS und EQ-5D VAS).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzlich wurde die Verbesserung des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS zur Woche 12 pro Studienarm ermittelt. Die Werte zu Studienbeginn und die Veränderungen werden für alle Erfassungszeitpunkte getrennt nach den randomisierten Behandlungsgruppen mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Ein Vergleich der Raten von Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in Woche 12 erfolgte mittels Clopper-Pearson-Methode zwischen beiden Armen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen werden für die Wirksamkeitsendpunkte, die Häufigkeit der UE unabhängig von der Kausalität und für die Arzneimittelnebenwirkungen jeweils in folgenden Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter, ▪ Geschlecht, ▪ Ethnie, ▪ Region, ▪ ECOG Performance Status, ▪ Krankheitsstadium, ▪ Raucher, ▪ ZNS-Metastasen, ▪ Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie, ▪ Vorherige Erhaltungstherapie, ▪ Therapielinie, ▪ EGFR-Mutationsstatus, ▪ ALK-Translokationsstatus, ▪ KRAS-Mutationsstatus, ▪ MET-Rezeptorstatus, ▪ Zelltyp NSCLC, ▪ Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung, ▪ Zeit seit Beendigung der letzten Therapie ▪ PD-L1-Status
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) Nivolumab-Arm (n= 292) Docetaxel-Arm (n= 290)</p> <p>b) Nivolumab-Arm (n= 287) Docetaxel-Arm (n= 268)</p> <p>c) Nivolumab-Arm (n= 292) Docetaxel-Arm (n= 290)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Nivolumab: Randomisiert n = 292 Behandelt n = 287 Nicht behandelt n = 5 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschtes Ereignis ohne Bezug zur Studienmedikation n = 1 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 4 <p>Behandlung weiter fortgesetzt n = 43 Behandlung nicht weiter fortgesetzt n = 244 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progression der Erkrankung n = 194 ▪ Toxizität n = 17 ▪ Tod n = 1 ▪ unerwünschtes Ereignis ohne Bezug zur Studienmedikation n = 19 ▪ Absetzen der Studienmedikation auf Patientenwunsch n = 5 ▪ Einverständnis zurückgezogen n = 4 ▪ Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 2 ▪ andere Gründe n = 2 <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 18.03.2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienmedikation weiter fortgesetzt n = 43 • In post-treatment Follow-up n = 55 • Lost to follow-up n = 1 • Einwilligung entzogen n = 3 • Tod n = 190 <p>Docetaxel: Randomisiert n = 290 Behandelt n = 268 Nicht behandelt n = 22 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absetzen der Studienmedikation auf Patientenwunsch n = 4 • Einverständnis zurückgezogen n = 12 • Lost to follow-up n = 1 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 5 <p>Behandlung weiter fortgesetzt n = 0 Behandlung nicht weiter fortgesetzt n = 268 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progression der Erkrankung n = 179 ▪ Toxizität n = 42 ▪ Tod n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschtes Ereignis ohne Bezug zur Studienmedikation n = 11 ▪ Absetzen der Studienmedikation auf Patientenwunsch n = 16 ▪ Einverständnis zurückgezogen n = 6 ▪ max. klinischer Nutzen erreicht n = 10 ▪ andere Gründe n = 3 <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 18.03.2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienmedikation weiter fortgesetzt n = 0 • In post-treatment Follow-up n = 63 • Einwilligung entzogen n = 4 • Tod n = 223
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 02. November. 2012</p> <p>Studienende: 05. Februar 2015 (last patient last visit for analysis)</p> <p>1. Datenschnitt: 18. März 2015</p> <p>2. Datenschnitt: 01. Juli 2015</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Das unabhängige Data Monitoring Committee (DMC) beurteilte am 16. April 2015 die formale Interimsanalyse des OS auf Basis des Datenschnitts vom 18. März 2015. Das DMC bestätigte die Überschreitung der präspezifizierten Grenze für die Feststellung eines Überlebensvorteils und dass kein neues Risikosignal die Fortsetzung der Studie erfordert. Das DMC erklärte einstimmig das Vorliegen des Überlebensvorteils entsprechend der Definition in der DMC-Charter</p>
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Flow-Chart für Studie CA209-057

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 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-057

Studie: CA209-057

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209057; AN OPEN-LABEL RANDOMIZED PHASE III TRIAL OF BMS-936558 (NIVOLUMAB) VERSUS DOCETAXEL IN PREVIOUSLY TREATED METASTATIC NONSQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC); Report Date 20.05.2015. 2015.	A
clinicaltrials.gov. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous NSCLC (CheckMate057); Full Text View + Study Results. 2016. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01673867	B
Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2015;373(17):1627-39. (inkl. Supplementary Appendix)	C
ICTRP WHO. ICTRP WHO Registereintrag CA209-057 (CheckMate 057) 2016. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002472-14-DE .	D
EUCTR. 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 incorporating amendment 07, Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 02-Jul-2012, Admin letter 01, dated 14-Sep-2012; CheckMate 057: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 057 2016. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002472-14/DE .	E
PharmNet.Bund. 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); CheckMate 057: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 057 2016. Available from: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html .	F

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:

CA209-057 ist eine randomisierte, offene, Phase-III-Studie. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie und Therapielinie auf die Behandlungsarme Nivolumab und Docetaxel randomisiert.

A, B, C, D, E, F

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 Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert, stratifiziert nach vorheriger Erhaltungstherapie und Therapielinie. Es wurde die permutierte Block-Randomisierung angewendet.

A, B, C

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** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden verdeckt unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme Nivolumab und Docetaxel randomisiert.

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

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. Es handelte sich um eine offene Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A, B, C

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.

A

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. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

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 könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Weniger als die Hälfte der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (42,1 % vs. 49,7 % für Nivolumab vs. Docetaxel). In beiden Armen wurden insbesondere Chemotherapien als Einzelsubstanzen als Folgetherapie gegeben. Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Beginn der Extensionsphase kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund des großen Effekts von Nivolumab vs. Docetaxel beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht.

A

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. Weniger als die Hälfte der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (42,1 % vs. 49,7 % für Nivolumab vs. Docetaxel). In beiden Armen wurden insbesondere Chemotherapien als Einzelsubstanzen als Folgetherapie gegeben. Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Beginn der Extensionsphase kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund des großen Effekts von Nivolumab vs. Docetaxel beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkte: Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS gingen alle randomisierten Patienten ein. Allerdings wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein Großteil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

A

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. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein Großteil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Die LCSS ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) zeigte jedoch, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Behandlungseffekte haben und als zufällig anzusehen sind. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS gingen alle randomisierten Patienten ein. Allerdings wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein Großteil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

A

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. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein Großteil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) zeigte jedoch, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Behandlungseffekte haben und als zufällig anzusehen sind. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS gingen alle randomisierten Patienten ein. Allerdings wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein Großteil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

A

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. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein Großteil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Die LCSS ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) zeigte jedoch, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Behandlungseffekte haben und als zufällig anzusehen sind. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkte: generische Lebensqualität gemäß EQ-5D Indexwert inkl. 5 Domänen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

EQ-5D Indexwert: In die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D Indexwert gingen alle randomisierten Patienten ein. Allerdings wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein Großteil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

5 Domänen des EQ-5D: In die MMRM-Analyse der 5 Domänen des EQ-5D konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten eingehen

A

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. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

EQ-5D Indexwert: Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate in der Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei, so dass zwar formal alle Patienten eingingen, aber nur ein Großteil der Patienten analysierbare Daten beisteuerten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D Indexwerts ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D Indexwert wurde die Analyse auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens ergab sich eine hohe Zensierungsrate. Dabei wurden Patienten ohne Daten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn an Tag 1 zensiert. Damit trugen diese Patienten nicht zum Erkenntnisgewinn bei. Ein Pattern-Mixture-Modell (PMM) zeigte jedoch, dass die fehlenden Werte keinen Einfluss auf die Behandlungseffekte haben und als zufällig anzusehen sind. Für die 5 Domänen des EQ-5D konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten in die MMRM-Analyse eingehen, so dass das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt betrachtet wird. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit (UE)**Endpunkt: Jegliches UE (alle erfassten UE (inkl. Progress) bzw. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label). Für jegliches UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

A, B, C

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, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 287/292 (98,3 %), Docetaxel 268/290 (92,4 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A

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. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für jegliches UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 287/292 (98,3 %), Docetaxel 268/290 (92,4 %)). 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 Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für jegliches UE als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4 (alle erfassten UE (inkl. Progress) bzw. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label). Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad 3-4 irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden.

A, B, C

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 durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 287/292 (98,3 %), Docetaxel 268/290 (92,4 %)). Die nicht-enhaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A

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. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

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 Docetaxel-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Im Docetaxel-Arm traten trotz der kürzeren Beobachtungsdauer deutlich mehr Ereignisse auf als im Nivolumab-Arm: Patienten mit Ereignis 71,6 % vs. 53,3 % für Docetaxel vs. Nivolumab bzw. für UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Patienten mit Ereignis 75,4 % vs. 54,4 % für Docetaxel vs. Nivolumab.

A, B, C

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 UE Grad 3-4 irrelevant, da diese UE nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 287/292 (98,3 %), Docetaxel 268/290 (92,4 %)). 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 Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: schwerwiegende UE (SUE) (alle erfassten UE (inkl. Progress) bzw. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label). Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden.

A, B, C

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, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 287/292 (98,3 %), Docetaxel 268/290 (92,4 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A

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. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

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 Docetaxel-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B, C

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 schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese UE nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 287/292 (98,3 %), Docetaxel 268/290 (92,4 %)). 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 Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für schwerwiegende UE (SUE) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE (alle erfassten UE (inkl. Progress) bzw. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-057 hat ein offenes Studiendesign (open-label). Für Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

A, B, C

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 durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 287/292 (98,3 %), Docetaxel 268/290 (92,4 %)). Die nicht-enhaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A

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. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Docetaxel-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Im Docetaxel-Arm traten trotz der kürzeren Beobachtungsdauer deutlich mehr Ereignisse auf als im Nivolumab-Arm: Patienten mit Ereignis 21,6 % vs. 16,7 % für Docetaxel vs. Nivolumab bzw. für UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Patienten mit Ereignis 20,5 % vs. 12,5 % für Docetaxel vs. Nivolumab.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für 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 durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 287/292 (98,3 %), Docetaxel 268/290 (92,4 %)). Die nicht-enhaltenen 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 Docetaxel-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für Therapieabbruch wegen UE 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 zu 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 zugunsten 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:
