

IQWiG-Berichte – Nr. 512

**Nivolumab
(klassisches Hodgkin-
Lymphom) –**

Addendum zum Auftrag A16-76

Addendum

Auftrag: A17-21
Version: 1.0
Stand: 24.05.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Addendum zum Auftrag A16-76

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.05.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-21

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Nivolumab, Hodgkin-Krankheit, Nutzenbewertung

Keywords: Nivolumab, Hodgkin Disease, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	4
Anhang A – Vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegte Analysen	6

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mortalität (Studien CA209-205 und CA209-039) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017).....	6
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus nachgereichten Analysen des pU (Studien CA209-205 und CA209-039 und Cheah 2016) (Analysen vom 08.05.2017).....	7
Abbildung 3: Sensitivitätsanalyse der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus nachgereichten Analysen des pU (Studien CA209-205 und CA209-039 und Cheah 2016) (Analysen vom 08.05.2017).....	8
Abbildung 4: Morbidität, Symptomatik – Verschlechterung (EORTC QLQ-C30) (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017).....	9
Abbildung 5: Morbidität, Symptomatik – Verbesserung (EORTC QLQ-C30) (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017).....	9
Abbildung 6: gesundheitsbezogene Lebensqualität - Verschlechterung (EORTC QLQ-C30) (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017).....	10
Abbildung 7: gesundheitsbezogene Lebensqualität - Verbesserung (EORTC QLQ-C30) (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017).....	10
Abbildung 8: Angaben zum EQ-5D VAS – Verschlechterung (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017).....	11
Abbildung 9: Angaben zum EQ-5D VAS – Verbesserung (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017).....	11
Abbildung 10: Unerwünschte Ereignisse (Studien CA209-205 und CA-209-039) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017).....	12
Abbildung 11: B-Symptomatik (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017).....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	autologen Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
cHL	Classical Hodgkin Lymphoma (klassisches Hodgkin-Lymphom)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCT	Stammzelltherapie
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.05.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-76 (Nivolumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zu Nivolumab hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) in Modul 4 F [2] für die Indikation rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltherapie (SCT) infrage kommen, einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Dieser Vergleich umfasst die einarmigen Nivolumab-Studien CA209-205 und CA209-039 sowie die retrospektive Analyse Cheah 2016 [3]. Der vom pU vorgelegte Vergleich ist aus verschiedenen Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten (siehe Dossierbewertung A16-76 [1]).

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [4] und nach der mündlichen Anhörung hat der pU unter anderem Auswertungen zu einem neuen Datenschnitt der Nivolumab-Studie CA209-205 vorgelegt. Da die Auswertungen nach Angaben des pU teilweise fehlerhaft waren [5], hat er im Anschluss an die mündliche Anhörung eine korrigierte Fassung dieser Auswertungen nachgereicht [6]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Analysen zum neuen Datenschnitt der Studie CA209-205 beauftragt.

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

2 Bewertung

In seinem ursprünglichen Dossier hatte der pU keine vergleichenden Studien, sondern einen nicht adjustierten Vergleich einzelner Studienarme vorgelegt [2]. Zu Nivolumab hatte er dazu die einarmigen Studien CA209-039 und CA209-205 eingeschlossen. Aus diesen beiden Studien hatte der pU entsprechend der Zulassung von Nivolumab [7] Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer ASCT und anschließender BV-Behandlung eingeschlossen. Es handelte sich dabei um insgesamt 152 Patienten: 15 von 23 Patienten der Studie CA209-039 sowie 80 Patienten der Kohorte B (gesamte Kohorte B) und 57 (von 100) Patienten der Kohorte C der Studie CA209-205. Seine Bewertung hatte der pU vorrangig auf eine gepoolte Analyse dieser 152 Patienten gestützt. Für die Studie CA209-039 hatte der pU dabei Daten zum Datenschnitt August 2015 herangezogen, für die Studie CA209-205 Daten zum Datenschnitt Juni 2016.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU eine neue gepoolte Analyse vorgelegt. Für diese hat er zum einen einen neuen Datenschnitt der Studie CA209-205 herangezogen (Dezember 2016). Zum anderen hat er bei seiner Analyse aber auch solche Patienten herangezogen, die eine BV-Behandlung *vor* (und nicht *nach*) ASCT erhalten haben. Dies entspricht weder seinem Vorgehen im Dossier, noch entspricht dies den Angaben in der Fachinformation bzw. dem Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) [8] zu Nivolumab, noch ist dies konform zur Zulassung von BV [9].

Sowohl in der Fachinformation von Nivolumab als auch im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA (EPAR) beruhen die Aussagen zur Wirksamkeit auf der „Integrated Efficacy Population“, die sich aus den 15 Patienten der Studie CA209-039 sowie den 80 Patienten der Kohorte B der Studie CA209-205 zusammensetzt, die mit BV *nach* ASCT behandelt wurden. Im EPAR werden zusätzlich die Ergebnisse der 57 Patienten der Kohorte C, die ebenfalls BV *nach* ASCT erhalten haben, mit den Ergebnissen dieser „Integrated Efficacy Population“ abgeglichen [10].

Aus der Fachinformation zu BV geht zudem hervor, dass BV nur *nach* einer ASCT verabreicht werden darf. Ausnahmen sind nur möglich, wenn für Patienten eine ASCT (oder eine Kombinationschemotherapie) nicht infrage kommt [9]. Die vom pU jetzt zusätzlich ausgewerteten Patienten erhielten jedoch alle eine BV-Behandlung *vor* ASCT.

Zusammenfassend entsprechen die vom pU zusätzlich eingeschlossenen 43 Patienten zum einen nicht der Zielpopulation von Nivolumab, zum anderen wurden sie nicht zulassungskonform mit BV *vor* ASCT behandelt.

Der pU hat lediglich die veränderte gepoolte Analyse mit dem neuen Datenschnitt der Studie CA209-205 vorgelegt, jedoch keine weiteren Studienunterlagen zum neuen Datenschnitt (z. B. aktualisierter Studienbericht der Studie CA209-205). Analysen zur ursprünglichen Auswertungspopulation der Patienten mit BV *nach* ASCT sind daher nicht möglich. Zudem fehlen damit auch weiterführende Informationen zu einzelnen Endpunkten (z. B.

Rücklaufquoten zu mit Skalen erhobenen Endpunkten wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Unabhängig von der Frage, ob die Daten des pU überhaupt zum Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab geeignet sind (siehe Dossierbewertung A16-76), sind die neuen von ihm vorgelegten Auswertungen daher insgesamt nicht verwertbar.

Die vom pU nachgereichten gepoolten Analysen sind im Anhang A wie vorgelegt dargestellt .

Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen aus der Dossierbewertung A16-76 nicht: Der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-76 [online]. 30.03.2017 [Zugriff: 17.05.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 501). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-76_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 F; zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 16.12.2016 [Zugriff: 17.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1765/2016-12-16_Modul4F_Nivolumab.pdf.
3. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol* 2016; 27(7): 1317-1323.
4. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 501: Nivolumab (klassisches Hodgkin Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-76. 2017: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Nivolumab (nAWG): mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. [Zugriff: 23.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-272/2017-05-09_Wortprotokoll_Nivolumab_nAWG_D-267.pdf.
6. Bristol-Myers Squibb. Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen (Stand: 08.05.2017) als Anhang zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 501: Nivolumab (klassisches Hodgkin Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-76. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/#tab/beschluesse/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
7. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 23.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

8. European Medicines Agency. Opdivo: European public assessment report; summary for the public [online]. 12.01.2017 [Zugriff: 17.05.2017]. URL:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Summary for the public/human/003985/WC500189768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003985/WC500189768.pdf).

9. Takeda. ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. [Zugriff: 10.10.2016]. URL: www.fachinfo.de.

10. European Medicines Agency. Opdivo: European public assessment report [online]. 13.10.2016 [Zugriff: 22.05.2017]. URL:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report -
_Variation/human/003985/WC500219972.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500219972.pdf).

Anhang A – Vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegte Analysen

Kenngröße	Nivolumab gepoolt (N=195)
N	195
Patienten mit Ereignis [n (%)]	27 (13,8)
Zensierte Patienten [n (%)]	168 (86,2)
Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate) ^(a)	NA
CA209-205 (Kohorte B; N=80 und Kohorte C; N=100; Datenschnitt Dezember 2016) sowie CA209-039 (N=15)	
(a) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zwei-seitige Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet (log-log Transformation).	
NA = nicht berechenbar	

Abbildung 1: Mortalität (Studien CA209-205 und CA209-039) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017)

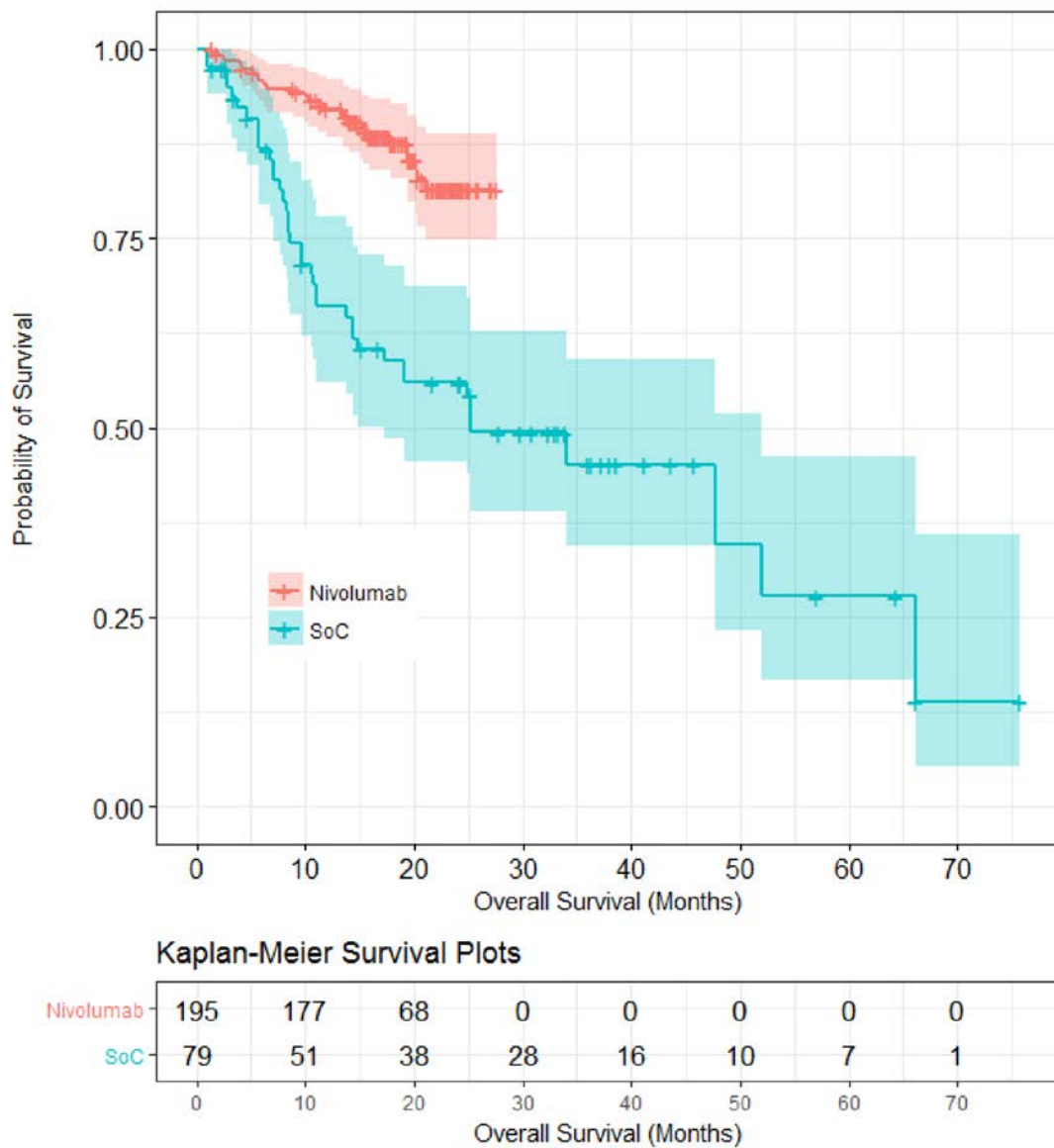


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS): Nivolumab - gepoolt aus CA209-205 (Kohorte B; N=80 und Kohorte C; N=100; Datenschnitt Dezember 2016) sowie Patienten im Anwendungsgebiet aus CA209-039 (N=15) versus Cheah 2016 („SoC“, N=79 Patienten mit dokumentierter Folgetherapie) (Cheah et al., 2016 [1]).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus nachgereichten Analysen des pU (Studien CA209-205 und CA209-039 und Cheah 2016) (Analysen vom 08.05.2017)

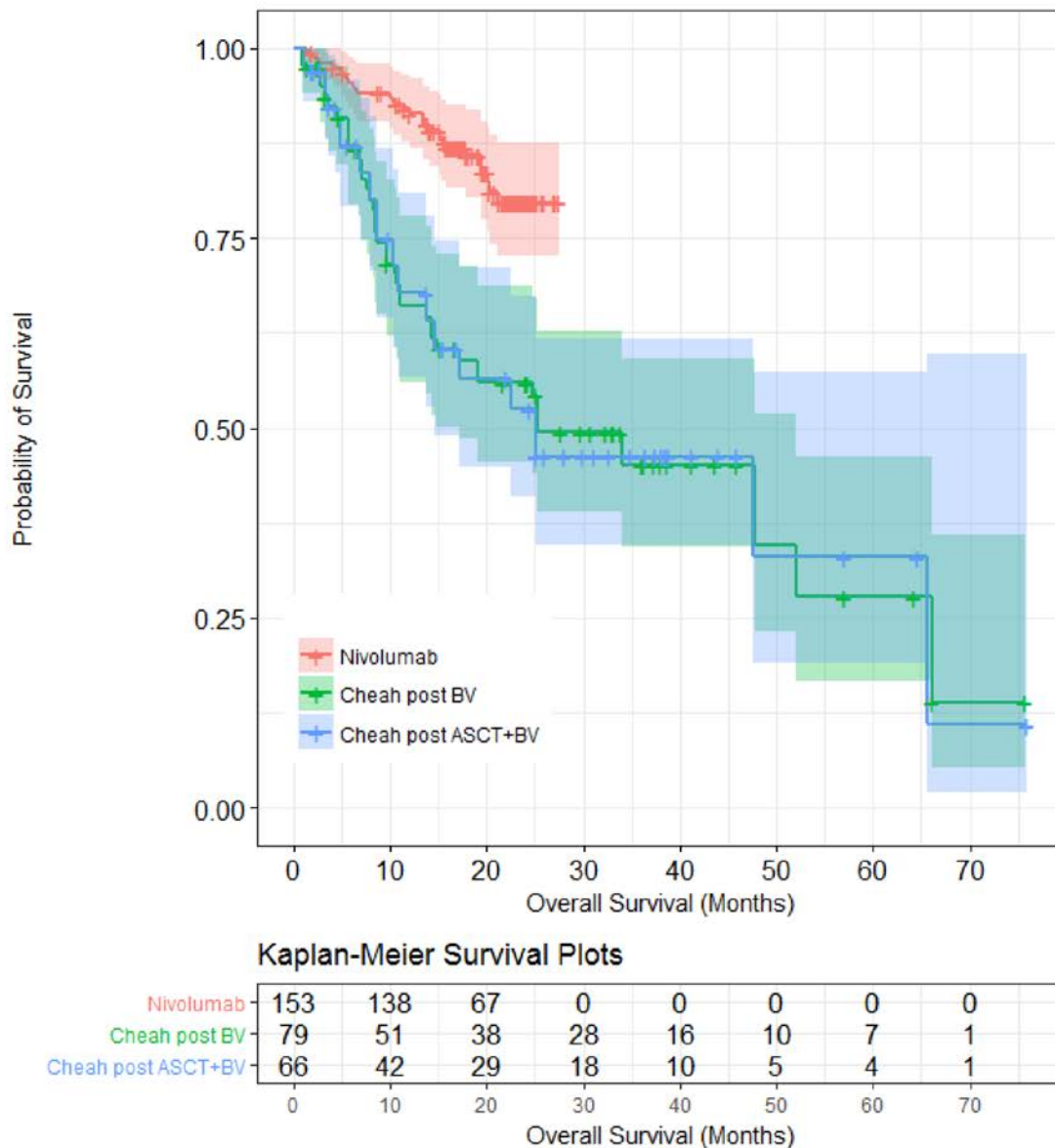


Abbildung 2: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS): Nivolumab - gepoolt aus CA209-205 (Kohorte B; N=80 und Kohorte C wie B behandelt; N=58; Datenschnitt Dezember 2016) sowie Patienten im Anwendungsgebiet aus CA209-039 (N=15) versus Cheah 2016 („Cheah post BV“, N=79 Patienten mit dokumentierter Folgetherapie nach Brentuximab-Behandlung sowie „Cheah post ASCT+BV“, N=66 Patienten mit dokumentierter Folgetherapie nach ASCT und dann Brentuximab-Therapie) (Cheah et al., 2016 [1])

Abbildung 3: Sensitivitätsanalyse der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus nachgereichten Analysen des pU (Studien CA209-205 und CA209-039 und Cheah 2016) (Analysen vom 08.05.2017)

Tabelle 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) - gepoolt aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016): Klinisch relevante Verschlechterung.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	N	Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung n (%)
Fatigue	161	59 (36,6%)
Übelkeit und Erbrechen	161	44 (27,3%)
Schmerz	161	61 (37,9%)
Dyspnoe	161	36 (22,4%)
Schlaflosigkeit	161	55 (34,2%)
Appetitminderung	161	33 (20,5%)
Obstipation	161	52 (32,3%)
Diarrhoe	161	60 (37,3%)
finanzielle Schwierigkeiten	161	47 (29,2%)
CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016) EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module		

Abbildung 4: Morbidität, Symptomatik – Verschlechterung (EORTC QLQ-C30) (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017)

Tabelle 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) - gepoolt aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016): Klinisch relevante Verbesserung.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	N	Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung n (%)
Fatigue	161	112 (69,6%)
Übelkeit und Erbrechen	161	30 (18,6%)
Schmerz	161	79 (49,1%)
Dyspnoe	161	59 (36,6%)
Schlaflosigkeit	161	73 (45,3%)
Appetitminderung	161	63 (39,1%)
Obstipation	161	33 (20,5%)
Diarrhoe	161	20 (12,4%)
finanzielle Schwierigkeiten	161	67 (41,6%)
CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016) EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module		

Abbildung 5: Morbidität, Symptomatik – Verbesserung (EORTC QLQ-C30) (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017)

Tabelle 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - gepoolt aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016): Klinisch relevante Verschlechterung.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	N	Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung n (%)
physikalische Funktion	161	36 (22,4%)
Rollenfunktion	161	62 (38,5%)
emotionale Funktion	161	50 (31,1%)
kognitive Funktion	161	77 (47,8%)
soziale Funktion	161	59 (36,6%)
gesundheitlicher Status insgesamt	161	50 (31,1%)
CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016) EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module		

Abbildung 6: gesundheitsbezogene Lebensqualität - Verschlechterung (EORTC QLQ-C30) (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017)

Tabelle 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - gepoolt aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016): Klinisch relevante Verbesserung.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	N	Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung n (%)
physikalische Funktion	161	85 (52,8%)
Rollenfunktion	161	86 (53,4%)
emotionale Funktion	161	76 (47,2%)
kognitive Funktion	161	48 (29,8%)
soziale Funktion	161	89 (55,3%)
gesundheitlicher Status insgesamt	161	94 (58,4%)
CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016) EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module		

Abbildung 7: gesundheitsbezogene Lebensqualität - Verbesserung (EORTC QLQ-C30) (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017)

Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D - gepoolt aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016): Klinisch relevante Verschlechterung.

EQ-5D	N	Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung n (%)
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	161	75 (46,6%)
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (MID 10)	161	72 (44,7%)
EQ-5D-Indexwert (utility score)	161	60 (37,3%)
CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016) EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions		

Abbildung 8: Angaben zum EQ-5D VAS – Verschlechterung (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017)

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D - gepoolt aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016): Klinisch relevante Verbesserung.

EQ-5D	N	Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung n (%)
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	161	111 (68,9%)
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (MID 10)	161	103 (64,0%)
EQ-5D-Indexwert (utility score)	161	84 (52,2%)
CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C; Datenschnitt Dezember 2016) EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions		

Abbildung 9: Angaben zum EQ-5D VAS – Verbesserung (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017)

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende, Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung - gepoolt aus CA209-205 (Kohorte B; N=80 und Kohorte C; N=100; Datenschnitt Dezember 2016) sowie CA209-039 (N=15).

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab gepoolt (N=195)
Jegliches UE [n (%)]	193 (99,0)
UE Grad 3-4 [n (%)]	95 (48,7)
Schwerwiegende UE [n (%)]	67 (34,4)
Therapieabbruch wegen UE ^(a) [n (%)]	19 (9,7)
CA209-205 (Kohorte B; N=80 und Kohorte C; N=100; Datenschnitt Dezember 2016) sowie CA209-039 (N=15)	
(a) Werte für unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende	
UE = Unerwünschte Ereignisse	

Abbildung 10: Unerwünschte Ereignisse (Studien CA209-205 und CA-209-039) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017)

Tabelle 4-9: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik (Population CA209-205 Kohorte B; N=80 und Kohorte C; N=100; Datenschnitt Dezember 2016)

Kenngroße	CA209-205 Kohorte B&C gepoolt (N=180)
Anzahl der Patienten mit komplettem Rückgang der B-Symptomatik	
Anzahl der Patienten mit B-Symptomatik bei Baseline (N)	43
Anzahl der Patienten mit komplettem B-Symptomatik Rückgang [n (%)]	38 (88,4)
[95%-KI] ^(a)	[74,9; 96,1]
Dauer bis zum Rückgang der B-Symptome (Monate)	
Mittelwert	2,06
Median	1,87
Min. / Max.	0,9 / 5,6
Q1 / Q3	1,87 / 2,07
SD	0,692
CA209-205 (Kohorte B; N=80 und Kohorte C; N=100; Datenschnitt Dezember 2016), in Studie CA209-039 wurde die B-Symptomatik nicht entsprechend erfasst.	
(a) exaktes Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson	
Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; SD: Standard Deviation (Standardabweichung).	
Die Dauer bis zu einem kompletten Rückgang der B-Symptomatik wurde definiert als Differenz zwischen dem Zeitpunkt der ersten Dosis und dem frühesten Zeitpunkt ohne irgendein B-Symptom (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust).	

Abbildung 11: B-Symptomatik (Studie CA209-205) – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Analysen vom 08.05.2017)